

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ASTRID WIENS SOUZA

AVALIAÇÃO CUSTO-UTILIDADE DOS TRATAMENTOS PARA A HEPATITE B
CRÔNICA

CURITIBA

2011

ASTRID WIENS SOUZA

AVALIAÇÃO CUSTO-UTILIDADE DOS TRATAMENTOS PARA A HEPATITE B
CRÔNICA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial da obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadores: Prof. Dr. Cassyano J. Corrêa
Prof^a. Dra. Maria Lúcia A. Pedroso

CURITIBA

2011

A Deus
À minha família

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Roberto Pontarolo primeiramente pela oportunidade de ser sua orientada. É difícil expressar tamanha admiração que tenho pela sua pessoa, sempre demonstrando sabedoria, sinceridade, honestidade e inúmeras outras qualidades. Muito obrigada por esses anos de amizade e companheirismo!

Ao meu coorientador, professor Cassyano Januário Correr, que a cada dia me surpreendeu mais com sua inteligência e facilidade de lidar com diferentes tipos de situação. Admiro sua competência e eficiência. Muito obrigada pelas oportunidades e pela sua amizade!

À minha coorientadora, Dra. Maria Lúcia Alves Pedroso, pela ajuda no delineamento do estudo.

Aos colegas de profissão da SESA-PR, Mônica Cavichiolo Grochocki, Deise Regina Sprada Pontaroli, Gheisa Regina Plaisanta da Paz e Silva, pela parceria e pela grande contribuição e ajuda em todo o projeto. Um agradecimento especial à farmacêutica Mônica, que me orientou e ajudou no delineamento do estudo.

Aos meus colegas de laboratório e de doutorado Andréia Sanches, Leopoldo Baratto, Mário Piantavini, Ana Carolina Melchior e Luana Lenzi, pela sua amizade e apoio, pelos momentos de distração, pelas longas conversas, que indiretamente contribuíram para a execução desse estudo, pois tornaram o ambiente de pesquisa agradável.

Aos melhores amigos que tenho: minha família.

Agradeço ao meu marido Marcelo Souza por todo o apoio e carinho nessa longa trajetória e ao meu filho Gabriel, que me deu muitas alegrias nesse período do doutorado.

Agradeço aos meus pais pelo apoio e amor incondicional, pelos valores transmitidos e pelo carinho recebido também nessa fase da minha vida. Obrigada por serem tão maravilhosos para mim.

Também agradeço meus irmãos Marcos, Matias e Claudio, à suas esposas Patrícia, Claudia e Bárbara e aos meus sobrinhos Nicole, Letícia, Rafael, Lucas e Mateus, por todo amor e apoio recebido.

Agradeço aos meus sogros Nelson e Tereza e ao meu cunhado Nelson e sua esposa Sarah por todo amor e carinho.

Agradeço a Deus pela minha vida e de todas essas pessoas maravilhosas
que me cercam. Muito obrigada!

*“Nem olhos viram, nem ouvidos ouviram,
nem jamais penetrou em coração humano
o que Deus tem preparado para aqueles
que o amam.”*

1 Coríntios 2.9

RESUMO

Antecedentes. Atualmente no Brasil, seis medicamentos são aprovados para o uso em hepatite B crônica, adefovir (ADF), entecavir (ETV) interferon alfa convencional (IFN- α) e peguilado (PEGIFN- α), lamivudina (LAM) e tenofovir (TDF). Esses medicamentos (com exceção da LdT) pertencem ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, são financiados pelo Ministério da Saúde (MS) e fornecidos gratuitamente à população como parte do tratamento. Outro medicamento, a telbivudina (LdT) é mundialmente utilizada para o tratamento da doença, e apesar de não ser financiada pelo MS é comercializada no Brasil.

Objetivos. O objetivo desse estudo foi realizar uma avaliação custo-utilidade dos medicamentos para a hepatite B crônica sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), subsidiando dessa forma os gestores para a melhor alocação dos recursos disponíveis. **Métodos.** Foi realizada uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade dos tratamentos para a hepatite B crônica. Na busca de resultados de eficácia e segurança das terapias foi realizada uma revisão sistemática. Foram incluídos estudos clínicos randomizados que avaliaram as terapias para hepatite B nas doses recomendadas no Protocolo Clínico relativo à patologia. Outra revisão sistemática foi realizada na busca de dados de qualidade de vida e transição entre estados de saúde dos pacientes com hepatite B crônica. O modelo de análise de decisão utilizando ciclos de Markov foi elaborado com o software TreeAge Pro®, considerando horizonte temporal de 40 anos com ciclos anuais, para três grupos de pacientes: HBeAg positivos, HBeAg negativos e todos os pacientes. Os custos de cada tratamento foram calculados conforme dados fornecidos pelo Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR), relativos às remessas recebidas do MS no ano de 2011. O custo da LdT foi obtida do Índice ABC Farma. Custos de procedimentos foram consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP. Os custos dos estados de saúde foram retirados de um estudo brasileiro. As estratégias foram comparadas ao não tratamento. Foram aplicadas taxas de desconto de 5% e realizadas análises de sensibilidade. **Resultados e Discussão.** Na revisão sistemática foram incluídos 29

estudos avaliando a eficácia e segurança das terapias para hepatite B crônica. O TDF apresentou a melhor relação custo-utilidade para os três modelos avaliados: R\$684,00, R\$663,00 e R\$677,00 (por QALY, respectivamente para pacientes HBeAg positivos, negativos e totais). Todas as outras estratégias sofreram dominância completa, pois apresentaram maiores custos e menores utilidades. A sequência da relação custo utilidade nos três modelos foi: TDF, ETV, LAM, ADF, LdT, IFN- α peguilado e IFN- α . Nas análises de sensibilidade o LdT passou a ter melhor relação custo-utilidade que o ADF em algumas situações. O estudo apresenta algumas limitações, relacionadas principalmente à criação de cenários e à modelagem. **Conclusões.** O TDF foi o medicamento que apresentou melhor relação custo-utilidade para todos os tipos de pacientes, HBeAg positivos ou negativos. Os resultados encontrados nesse estudo podem servir de subsídio para tomada de decisão e revisão dos protocolos clínicos, envolvendo principalmente a alocação de recursos para saúde disponíveis.

ABSTRACT

Background. Currently in Brazil, six drugs are approved for use in chronic hepatitis B, adefovir (ADF), entecavir (ETV) interferon alpha (IFN- α) conventional and pegylated, lamivudine (LAM) and tenofovir (TDF). These drugs belong to the Specialized Component of Pharmaceutical Care and are funded by the Ministry of Health and distributed free to the population. Another drug, telbivudine (LdT) is widely used to treat the disease. **Objectives.** The aim of this study was to conduct a cost-effectiveness study of drugs for chronic hepatitis B in perspective of Brazilian's Health System (SUS), thus subsidize managers to better allocation of resources. **Methods.** An economic evaluation type cost-utility was conducted of treatments for chronic hepatitis B. For efficacy and safety results of the therapy, was carried out a systematic review. We included randomized clinical trials evaluating therapies for hepatitis B at the doses recommended in the Clinical Protocol on the pathology. Another systematic review was performed in search of quality of life data and transition probabilities between health states of the disease. The Markov model was developed using the software TreeAge Pro [®], given time horizon of 40 years with annual cycles for three groups of patients: HBeAg positive, HBeAg negative and all patients. The cost of each treatment was calculated based on data found at the Center of Drugs in Paraná, relating to remittances received from Health System in 2011. The cost of the LdT was retired from the ABC Farma. Costs for procedures were consulted in Brazilian' Table Management System Procedures, called SIGTAP. The costs of health states were taken from a Brazilian study. The strategies were compared to no treatment. Discount rates were applied of 5% and sensitivity analysis were performed. **Results and Discussion.** In the systematic review we included 29 studies evaluating the efficacy and safety of therapies for chronic hepatitis B. TDF presented the best cost-effectiveness ratio for the three evaluated models: U\$393, U\$381 and U\$389 (per QALY, respectively for patients HBeAg positive, negative and total). All other strategies suffered complete dominance, because they showed higher costs and lower effectiveness. The sequence of cost-utility in the three models was: TDF, ETV, LAM, ADF, LdT, PEGIFN- α and IFN- α . In sensitivity analysis ADF became less cost-effective than LdT in some situations. The study has some limitations, mainly related to the creation of scenarios and modeling. **Conclusions.** TDF was the drug that had the best cost-effectiveness for all types of patients,

HBeAg positive or negative. The results found in this study can serve as input to decision making and review of the clinical protocol, mainly involving the allocation of available resources for health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DA HEPATITE B CRÔNICA NO MUNDO.....	29
FIGURA 2 MARCADORES SOROLÓGICOS NA HEPATITE B AGUDA, COM SOROCONVERSÃO DO HBEAG PARA ANTI-HBE E DO HBSAG PARA ANTI-HBs	32
FIGURA 3 MARCADORES SOROLÓGICOS NA HEPATITE B CRÔNICA, COM PERMANÊNCIA DO HBSAG POR MAIS DE SEIS MESES E SOROCONVERSÃO (QUE PODE OU NÃO OCORRER) DO HBeAg PARA ANTI-HBe	32
FIGURA 4 GRÁFICO QUE REPRESENTA O CÁLCULO DO QALY.....	45
FIGURA 5 ESQUEMA REPRESENTANDO AS ETAPAS DA METODOLOGIA UTILIZADA NO PRESENTE ESTUDO	55
FIGURA 6 DIAGRAMA DA REVISÃO SISTEMÁTICA DOS ARTIGOS ENCONTRADOS NAS BASES DE DADOS.	66
FIGURA 7 RELAÇÃO CUSTO-UTILIDADE DOS TRATAMENTOS AVALIADOS EM PACIENTES HBeAg POSITIVOS	115
FIGURA 8 RELAÇÃO CUSTO-UTILIDADE DOS TRATAMENTOS AVALIADOS EM PACIENTES HBeAg NEGATIVOS.....	117

FIGURA 9 RELAÇÃO CUSTO-UTILIDADE DOS TRATAMENTOS AVALIADOS EM PACIENTES HBeAg POSITIVOS E NEGATIVOS	119
FIGURA 10 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE VARIANDO A UTILIDADE DO ESTADO HEPATITE B CRÔNICA EM PACIENTES HBeAg NEGATIVOS.	121
FIGURA 11 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE VARIANDO A UTILIDADE DO ESTADO RESPOSTA VIRAL EM PACIENTES HBeAg NEGATIVOS.....	122
FIGURA 12 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE VARIANDO O CUSTO DA LdT EM PACIENTES HBeAg NEGATIVOS.....	123
FIGURA 13 EFETIVIDADE DOS TRATAMENTOS MEDIDA EM QALY EM ORDEM DECRESCENTE.	126

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	NÚMERO DE ESTUDOS POR BASE DE DADOS ENCONTRADOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	65
TABELA 2	DADOS BASAIS DOS PACIENTES RELATIVOS AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DO ENTECAVIR.	68
TABELA 3	EXTRAÇÃO DOS DADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS DO ENTECAVIR.....	70
TABELA 4	DADOS DE SEGURANÇA EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS DO ENTECAVIR.....	72
TABELA 5	DADOS BASAIS DOS PACIENTES RELATIVOS AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DO TENOFOVIR.....	75
TABELA 6	EXTRAÇÃO DOS DADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS DO TENOFOVIR	76
TABELA 7	DADOS DE SEGURANÇA EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS DO TENOFOVIR	76
TABELA 8	DADOS BASAIS DOS PACIENTES RELATIVOS AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DA TELBIVUDINA.....	78
TABELA 9	EXTRAÇÃO DOS DADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS DA TELBIVUDINA.....	79

TABELA 10 DADOS DE SEGURANÇA EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS DA TELBIVUDINA.....	80
TABELA 11 DADOS BASAIS DOS PACIENTES RELATIVOS AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DO ADEFOVIR.....	83
TABELA 12 EXTRAÇÃO DOS DADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS DO ADEFOVIR.....	84
TABELA 13 DADOS DE SEGURANÇA EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS DO ADEFOVIR.....	85
TABELA 14 DADOS BASAIS DOS PACIENTES RELATIVOS AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LAMIVUDINA	89
TABELA 15 EXTRAÇÃO DOS DADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS DA LAMIVUDINA	92
TABELA 16 DADOS DE SEGURANÇA EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS DA LAMIVUDINA	96
TABELA 17 DADOS BASAIS DOS PACIENTES RELATIVOS AOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA DO INTERFERON-ALFA .	100
TABELA 18 EXTRAÇÃO DOS DADOS DE EFICÁCIA DOS ESTUDOS DO INTERFERON-ALFA.....	100

TABELA 19 DADOS DE SEGURANÇA EXTRAÍDOS DOS ESTUDOS DO INTERFERON-ALFA.....	101
TABELA 20 PROBABILIDADES DOS PACIENTES HBeAg POSITIVOS DE ATINGIREM CADA ESTADO DE SAÚDE A PARTIR DO ESTADO “HEPATITE B CRÔNICA” PARA CADA UM DOS TRATAMENTOS....	103
TABELA 21 PROBABILIDADES DOS PACIENTES HBeAg NEGATIVOS DE ATINGIREM CADA ESTADO DE SAÚDE A PARTIR DO ESTADO “HEPATITE B CRÔNICA” PARA CADA UM DOS TRATAMENTOS....	103
TABELA 22 PROBABILIDADES DOS PACIENTES HBeAg POSITIVOS E NEGATIVOS DE ATINGIREM CADA ESTADO DE SAÚDE A PARTIR DO ESTADO “HEPATITE B CRÔNICA” PARA CADA UM DOS TRATAMENTOS	105
TABELA 23 RELAÇÃO DOS VALORES DE UTILIDADE PARA CADA ESTADO DE SAÚDE DA HEPATITE B CRÔNICA.....	107
TABELA 24 PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS DA DOENÇA	109
TABELA 25 RELAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS RELACIONADOS AO ACOMPANHAMENTO CLÍNICO.....	112
TABELA 26 CUSTOS DOS MEDICAMENTOS CONSULTADOS NO CEMEPPAR	113

TABELA 27 RESULTADOS ENCONTRADOS NA AVALIAÇÃO CUSTO-UTILIDADE EM PACIENTES HBeAg POSITIVOS EM ORDEM CRESCENTE DA RELAÇÃO CUSTO-UTILIDADE.....	116
---	-----

TABELA 28 RESULTADOS ENCONTRADOS NA AVALIAÇÃO CUSTO-UTILIDADE EM PACIENTES HBeAg NEGATIVOS EM ORDEM CRESCENTE DA RELAÇÃO CUSTO-UTILIDADE.....	118
---	-----

TABELA 29 RESULTADOS ENCONTRADOS NA AVALIAÇÃO CUSTO-UTILIDADE EM PACIENTES HBeAg POSITIVOS E NEGATIVOS EM ORDEM CRESCENTE DA RELACÃO CUSTO-UTILIDADE.....	119
---	-----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACB	- análise de custo-benefício
ACE	- análise de custo-efetividade
ACM	- análise de custo-minimização
ACU	- análise de custo-utilidade
ADF	- adefovir dipivoxil
ALT	- alanina aminotransferase
Anti-HBc	- anticorpo do antígeno “c” co vírus da hepatite B
Anti-HBe	- anticorpo do antígeno “e” co vírus da hepatite B
Anti-HBs	- anticorpo do antígeno “s” co vírus da hepatite B
AST	- aspartato aminotransferase
AVAQ	- anos de vida ajustados à qualidade
CC	- cirrose compensada
CD	- cirrose descompensada
CEAF	- Componente Especializado da Atenção Farmacêutica
CEMEPAR	- Centro de Medicamentos do Paraná
DNA	- ácido desoxirribonucléico
ETV	- entecavir
HBcAg	- antígeno do core do vírus da hepatite B
HBeAg	- antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	- antígeno da superfície do vírus da hepatite B
DNA VHB	- DNA do vírus da hepatite B
HCC	- hepatocarcinoma
HIV	- vírus da imunodeficiência humana
HRQOL	- <i>Health Related Quality of Life Questionnaire</i>
ICER	- <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
IFN- α	- interferon alfa
IgG	- imunoglobulina G
IgM	- imunoglobulina M
IPA	- <i>International Pharmaceutical Abstracts</i>
LAM	- lamivudina
LdT	- telbivudine
PCDT	- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

PCR	- reação em cadeia da polimerase
PEGIFN- α	- interferon alfa peguilado
PMF	- preço máximo de fábrica
QALY	- <i>quality adjusted life years</i>
RNA	- ácido ribonucléico
SESA	- Secretaria da Saúde
SIGTAP	- Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais do SUS
SF-36	- <i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i>
SUS	- Sistema Único de Saúde
T4	- tiroxina
TDF	- tenofovir disoproxil fumarato
TSH	- hormônio tireoestimulante
VHB	- vírus da hepatite B
VHC	- vírus da hepatite C
VHD	- vírus da hepatite D

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
2.1.	Hepatite B crônica	26
2.1.1.	Agente etiológico	26
2.1.2.	Casuística	28
2.1.3.	Transmissão	29
2.1.4.	Fases da hepatite B crônica	30
2.1.5.	Prognóstico	33
2.1.6.	Diagnóstico	33
2.1.7.	Tratamentos	34
2.1.8.	Esquemas terapêuticos	40
2.2.	Avaliações de tecnologias em saúde (ATS)	41
2.3.	Avaliações econômicas	44
2.3.1.	Tipos de análises econômicas	45
2.3.2.	Tipos de custos	47
2.3.3.	Perspectivas das avaliações econômicas	49
2.3.4.	Análises de decisão	49
3	OBJETIVOS	53
3.1.	OBJETIVO GERAL	53
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	53
4	METODOLOGIA	55
4.1.	DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO	55
4.2.	Tecnologias sob estudo	56
4.3.	Revisão sistemática para busca de dados clínicos	56
4.4.	Avaliação da qualidade dos estudos	57
4.5.	Extração dos dados	58

4.6.	Revisão sistemática para busca de dados humanísticos e probabilidades de transição entre os estados de saúde	59
4.7.	Modelagem farmacoeconômica	60
4.8.	Custos	61
4.9.	Taxa de desconto.....	62
4.10.	Análises de sensibilidade	62
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	65
5.1.	Revisão sistemática da eficácia e segurança dos tratamentos	65
5.1.1.	Revisão sistemática do entecavir	66
5.1.2.	Revisão sistemática do tenofovir	74
5.1.3.	Revisão sistemática da telbivudina.....	77
5.1.4.	Revisão sistemática do adefovir	82
5.1.5.	Revisão sistemática da lamivudina.....	86
5.1.6.	Revisão sistemática do interferon alfa	99
5.1.7.	Probabilidades encontradas na revisão sistemática	102
5.2.	Definição dos estados de saúde	106
5.3.	Revisão sistemática da qualidade de vida dos pacientes e probabilidades de transição entre os estados de saúde.....	106
5.4.	Custos da hepatite B crônica	111
5.4.1.	Custos dos tratamentos.....	111
5.4.2.	Custo dos estados de saúde	114
5.5.	Modelagem farmacoeconômica	114
5.6.	Análises de custo-utilidade.....	115
5.7.	ANÁLISES DE SENSIBILIDADE.....	120
	As análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar a confiabilidade da metodologia empregada, sendo os resultados descritos a seguir.	120
5.8.	Limitações do estudo	128
6	CONCLUSÃO	131
7	REFERÊNCIAS.....	134

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica atinge cerca de 1% da população brasileira, sendo que seu curso é afetado principalmente pelo nível de replicação viral e pela resposta imune do organismo (ELGOUHARI, ABU-RAJAB TAMIMI *et al.*, 2008; BRASIL, 2009b). Os tratamentos para a hepatite B crônica objetivam a prevenção ou redução do desenvolvimento de cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular (FERREIRA, 2000; NGUYEN e KEEFFE, 2009).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções, de 2009, incorpora os medicamentos adefovir (ADF), entecavir (ETV), interferon alfa (IFN- α) peguilado e convencional, lamivudina (LAM) e tenofovir (TDF) para o tratamento da hepatite B crônica (BRASIL, 2009b). Esses medicamentos são financiados pelo Ministério da Saúde (MS) e distribuídos gratuitamente à população. A telbivudina (LdT) é mundialmente utilizada para essa patologia e foi também incluída nesse estudo, no entanto não está inserida no PCDT.

A decisão sobre qual a tecnologia a ser utilizada em determinada patologia, é um processo difícil e que requer uma análise crítica e minuciosa por parte dos gestores e profissionais de saúde. Quando há mais que uma alternativa disponível, é essencial conhecer os riscos e benefícios de cada uma, buscando sempre o melhor resultado clínico para o paciente. Para acompanhar inovações na área da saúde, novas tecnologias devem ser constantemente avaliadas com relação à sua efetividade e segurança, inclusive em longo prazo. No entanto, essas novas tecnologias, que muitas vezes surgem com a promessa de maior efetividade, geralmente são mais caras, aumentando dessa forma os gastos em saúde.

As avaliações econômicas em saúde buscam o uso racional de medicamentos e a melhor alocação dos recursos disponíveis, sendo que a relação custo *versus* benefício deve ser levada em consideração. A questão é quanto a mais é necessário investir em uma tecnologia para obter um determinado benefício, o que é fundamental para tomada de decisão.

A efetividade e o custo dos tratamentos podem divergir em diferentes proporções, sendo que, se definida a relação custo-efetividade de cada um, a

correta alocação de recursos torna-se mais fácil. Alguns estudos internacionais já avaliaram a relação custo-efetividade das terapias para o tratamento da hepatite B crônica, no entanto nenhum estudo brasileiro fez esse estudo até o presente momento. Os dados não podem ser extrapolados de um país para outro, pela divergência dos custos entre os países.

Dos seis medicamentos financiados pelo sistema de saúde brasileiro para o tratamento da hepatite B crônica, é essencial que se conheça a relação custo-efetividade de cada um deles. Esse estudo foi realizado verificando a necessidade da realização de uma avaliação custo-utilidade sob perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Essas análises podem auxiliar na seleção das intervenções mais efetivas por menor custo, aumentando a eficiência dos serviços e a qualidade do cuidado em saúde prestado.

O objetivo desse trabalho foi realizar uma avaliação custo-utilidade para cada um dos medicamentos disponíveis no Brasil para o tratamento da hepatite B crônica, sob perspectiva do Sistema Único de Saúde.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. HEPATITE B CRÔNICA

Conforme o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde (www.aids.gov.br), foram confirmados 104.454 casos de hepatite B entre 1999 e 2010, sendo que a região sudeste concentra 36,6% dos casos, seguida pela região sul, com 31,6% das notificações. Nesse período a taxa de incidência da doença aumentou de 0,5% em 1999 para 5,6% em 2009.

A incidência da hepatite B crônica ainda é subestimada, pois muitos portadores são assintomáticos. Além disso a falta de acesso às Unidades de Saúde no Brasil ainda são um grande problema de saúde pública, e dificultam o diagnóstico da doença.

2.1.1. Agente etiológico

O vírus da hepatite B (VHB) pertence à família hepadnaviridae e possui tropismo pela célula hepática, sendo que seu hospedeiro principal é o ser humano. Seu genoma é constituído por ácido desoxirribonucléico (DNA VHB), contendo 3.200 nucleotídeos. Existem oito genótipos do VHB, que recebem denominação de A a H, distintos entre si pela sequência de nucleotídeos no genoma, variando quanto à distribuição geográfica. Em algumas áreas da região norte do Brasil e em populações isoladas, há predominância dos genótipos A e F, enquanto que em populações de áreas urbanas da região sudeste há predomínio dos genótipos A e D (BRASIL, 2009b). O VHB sobrevive até uma semana fora do corpo humano. Já no plasma, a vida média do VHB varia de um a três dias, enquanto nos hepatócitos varia de 10 a 100 dias (FONSECA, 2007; BRASIL, 2009b).

Quatro antígenos são produzidos pelo genoma do VHB (FONSECA, 2007):

- antígeno de superfície do VHB (HBsAg);
- antígeno e do VHB (HBeAg);
- antígeno central (core) do VHB (HBcAg);
- antígeno x do VHB (HBxAg).

Antes da introdução do teste VHB-DNA por reação em cadeia da polimerase (PCR), o HBeAg foi utilizado como um marcador da replicação ativa e infectividade do VHB, e também usado como critério para o tratamento. A persistência e a positividade do HBeAg estão associadas ao aumento de risco para carcinoma hepatocelular (FONSECA, 2007).

O VHB pode causar doença hepática aguda e crônica. Após um período de incubação de cerca de 45 a 180 dias, os indivíduos infectados desenvolvem quadro de hepatite aguda, na maioria das vezes subclínica e anictérica. O risco de progressão para hepatite B crônica na infecção pelo VHB ocorre em 5-10% dos adultos e em 90% dos neonatos que entram em contato com o VHB no momento do nascimento, em contato com mãe portadora (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2005; BRASIL, 2009b). A cronificação da infecção é definida como persistência do vírus, ou seja, pela presença do HBsAg por mais de seis meses, detectada por meio de testes sorológicos (BRASIL, 2009b).

Os principais riscos de progressão para hepatite B crônica estariam relacionados com: sexo masculino; indivíduos imunodeprimidos; renais crônicos em diálise; renais crônicos pós-transplantados; homens portadores do vírus da imunodeficiência humana; mutação na região promotora do pré-core; crianças portadoras da Síndrome de Down; leucêmicos; variabilidade genética e mutação genética (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2005; ELGOUHARI, ABU-RAJAB TAMIMI *et al.*, 2008; BRASIL, 2009b).

Metade desses portadores não apresenta doença hepática (portadores sãos), mas a outra metade mostra sinais de atividade inflamatória no fígado, já detectada em ensaios bioquímicos, de variada intensidade por muitos anos, podendo desenvolver cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma nas fases mais tardias da enfermidade em 20 a 40% dos pacientes (FERREIRA, 2000; SUZUKI, TOYODA *et al.*, 2008). Estudos têm demonstrado que pacientes com alto nível sérico de DNA VHB estão associados a um maior risco de progressão da doença, que pode ser

reduzido através da supressão da replicação de DNA VHB com terapia antiviral (SUZUKI, TOYODA *et al.*, 2008; LIAW, GANE *et al.*, 2009).

2.1.2. Casuística

Atualmente, mais de dois bilhões de pessoas já foram infectadas pelo VHB, e cerca de 350 milhões permanecem infectados, sendo que mais de 500.000 pessoas morrem anualmente devido às doenças relacionadas à infecção pelo VHB. Além disso, a frequência da hepatite B ainda é subestimada, considerando que muitos portadores são assintomáticos. O Ministério da Saúde estima que no Brasil, aproximadamente 15% da população já esteve em contato com o vírus, e que 1% apresenta a doença crônica (Figura 1) (FERREIRA e SILVEIRA, 2004; ELGOUHARI, ABU-RAJAB TAMIMI *et al.*, 2008; NGUYEN e KEEFFE, 2009; BRASIL, 2009b). Estima-se que a hepatite B crônica está entre as dez principais causas de morte no mundo (PALUMBO, 2008).

No Brasil há produção nacional auto-suficiente de vacina para prevenção da hepatite B. No entanto, há grande número de portadores que necessitam de adequada assistência, provavelmente devido à exposição ao vírus antes da oferta do imunobiológico (BRASIL, 2009b). Dessa forma, o impacto econômico associado à hepatite B crônica é relevante, pois, em áreas endêmicas, o desenvolvimento do carcinoma hepatocelular e da cirrose ocorrem na população jovem, acarretando décadas de vida produtiva comprometida (CASTELO, PESSOA *et al.*, 2007).

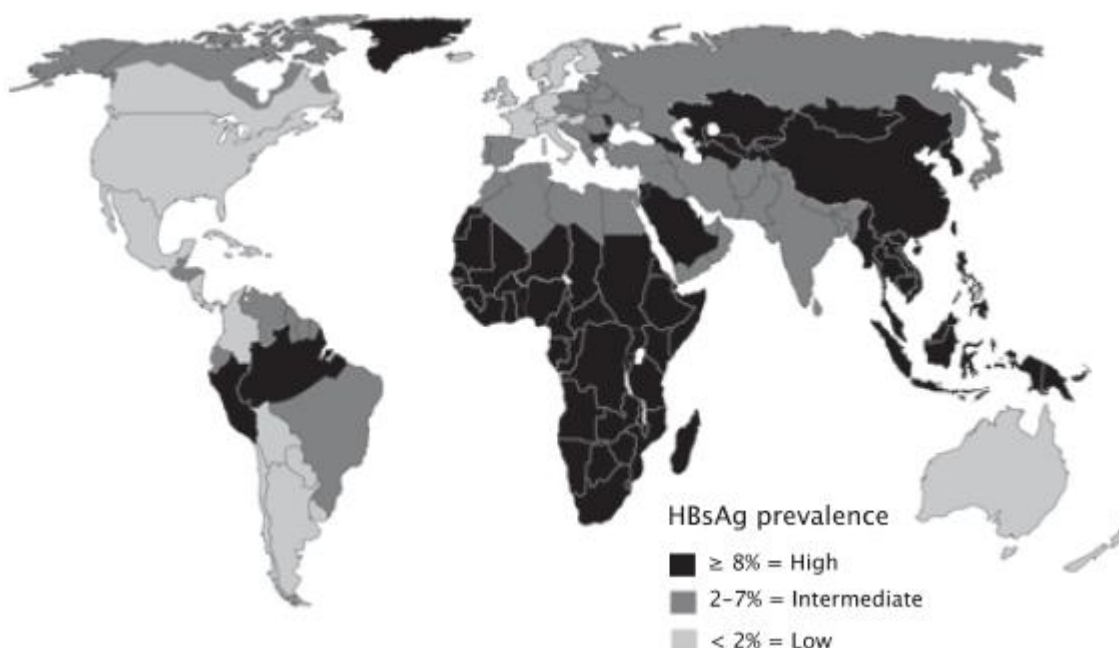


Figura 1 Dados epidemiológicos da hepatite B crônica no mundo. Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). US Department of Health and Human Services, 2008.

2.1.3. Transmissão

A transmissão do VHB se faz através de diferentes vias:

- parenteral (transfusional, compartilhamento de agulhas contaminadas, procedimentos médicos ou odontológicos sem a devida esterilização dos instrumentais);
- sexual;
- vertical (durante o parto, pela exposição do recém-nascido a sangue ou líquido amniótico e mais raramente por transmissão transplacentária);
- solução de continuidade (pele e mucosas) (FERREIRA e SILVEIRA, 2004; NGUYEN e KEEFFE, 2009; BRASIL, 2009b).

Também há evidências que sugerem transmissão por compartilhamento de instrumentos de manicure, lâminas de barbear, entre outros (BRASIL, 2009b).

Em regiões de prevalência alta, a transmissão perinatal adquire grande importância, como ocorre, por exemplo, nos países do Sudeste Asiático e na África Equatorial. A presença do VHB no sêmen e nas secreções vaginais facilita a passagem de partículas infectantes através das superfícies mucosas, durante a

relação sexual. A hepatite B pode ser considerada uma das mais importantes doenças sexualmente transmissíveis do homem (FERREIRA, 2000).

2.1.4. Fases da hepatite B crônica

O curso da hepatite B crônica é afetado pelo nível de replicação viral, pela resposta imune e por outros fatores, como idade, alcoolismo, infecção pelo HIV podendo se dividir em diferentes fases ao longo da vida (NGUYEN e KEEFFE, 2009), o que depende diretamente do genótipo viral e das características imunes do hospedeiro (LEUNG, 2011).

Após contato com o vírus, aparece o HBsAg no soro do indivíduo, podendo ocorrer a soroconversão, com surgimento do anti-HBs. Isso ocorre na doença aguda (Figura 2). Já quando a presença do HBsAg ocorre por mais de seis meses considera-se a doença crônica, conforme representado na Figura 3 (BRASIL, 2009b).

A primeira fase é definida como fase da imunotolerância. Apesar da elevada replicação viral, não há evidências de agressão hepatocelular, pois o sistema imunológico do hospedeiro é induzido a tolerar a replicação viral. É caracterizada pela presença sérica do HBsAg, altos títulos de DNA VHB (10^5 a 10^{10} cópias por mL), alanina aminotransferase (ALT) normal ou discretamente elevada, mínima lesão hepática histológica e curso assintomático. Esta fase pode permanecer por até quatro décadas em indivíduos expostos ao VHB na infância, enquanto que em indivíduos infectados na fase adulta pode não ser observada (FONSECA, 2007; BRASIL, 2009b). Nesta fase não há indicação de tratamento com as drogas atualmente disponíveis (BRASIL, 2009b; LEUNG, 2011).

A segunda fase é conhecida como imunoativa ou imunoclearance, onde se esgota a tolerância imunológica. Elevados níveis da ALT, altos níveis de DNA VHB levando à destruição dos hepatócitos e doença hepática ativa observada na biópsia caracterizam esta fase. (BRASIL, 2002; FONSECA, 2007; NGUYEN e KEEFFE, 2009; BRASIL, 2009b). A intensa replicação do VHB nessa fase pode ser observada pela presença no soro do HBsAg, do HBeAg, do DNA VHB, além dos anticorpos

contra o core viral (anti-HBc) da classe IgG e, ocasionalmente, da classe IgM (FERREIRA, 2000).

Na terceira fase ocorre baixa replicação viral com normalização dos níveis das transaminases. A transição da segunda para a terceira fase é chamada de soroconversão, onde há negatificação do HBeAg (em pacientes HBeAg positivos), surgimento no soro do anti-HBe e surgimento do anti-HBs, com títulos baixos ou indetectáveis do DNA VHB. Nesta fase há diminuição dos riscos de desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma. Para avaliar se houve soroconversão também podem ser realizados testes de quantificação viral, sendo que alguns estudos mostram que a hepatite B crônica em atividade está associada com cargas virais acima de 100.000 cópias/mL (SAS/MS, 2002; FERREIRA e BORGES, 2007; NGUYEN e KEEFFE, 2009). Nesta fase também não há indicação de tratamento, pois esses pacientes possuem bom prognóstico (BRASIL, 2009b; LEUNG, 2011).

Após essa fase, podem surgir fenômenos de reativação, caracterizados pelo reaparecimento dos marcadores de replicação e exacerbação das atividades bioquímica e histológica. Essa reativação pode ocorrer de forma espontânea, através do VHB, ou após o emprego de drogas imunossupressoras (corticóides, quimioterápicos antineoplásicos, etc.), podendo adquirir caráter fulminante em alguns casos (FERREIRA, 2000; BRASIL, 2009b). Também pode ocorrer por mutações virais. Nessa fase recomendam-se determinações quantitativas de DNA VHB a cada seis meses (BRASIL, 2009b).

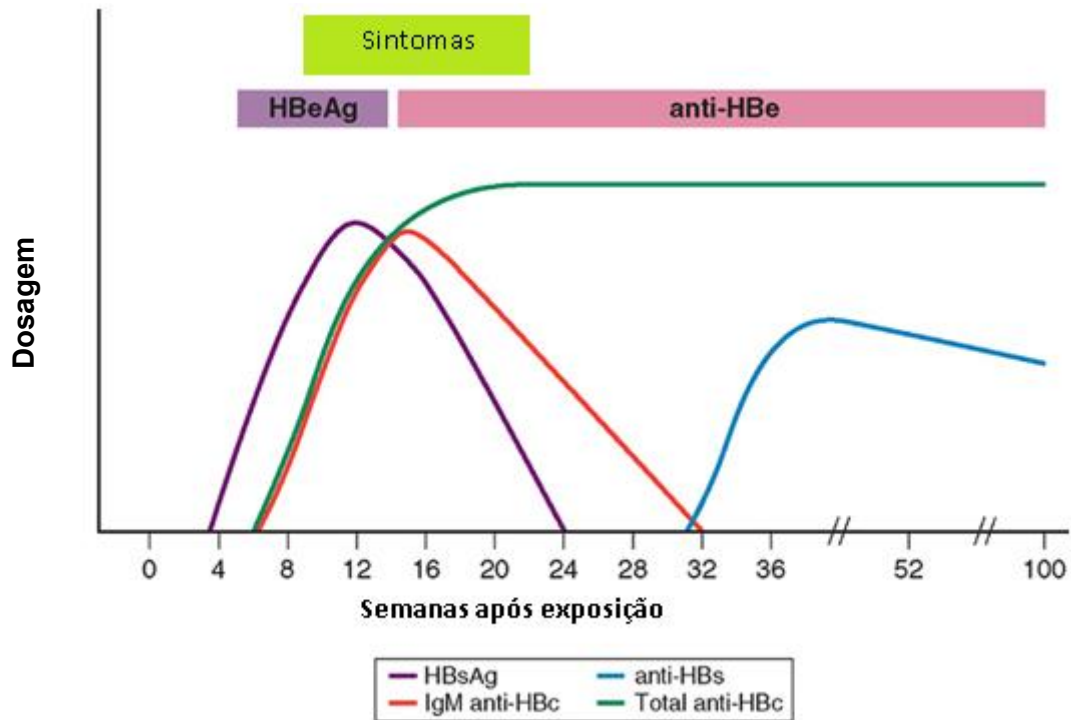


Figura 2 Marcadores sorológicos na hepatite B aguda, com soroconversão do HBeAg para anti-HBe e do HBsAg para anti-HBs. Fonte: (O'SHEA, 2009)

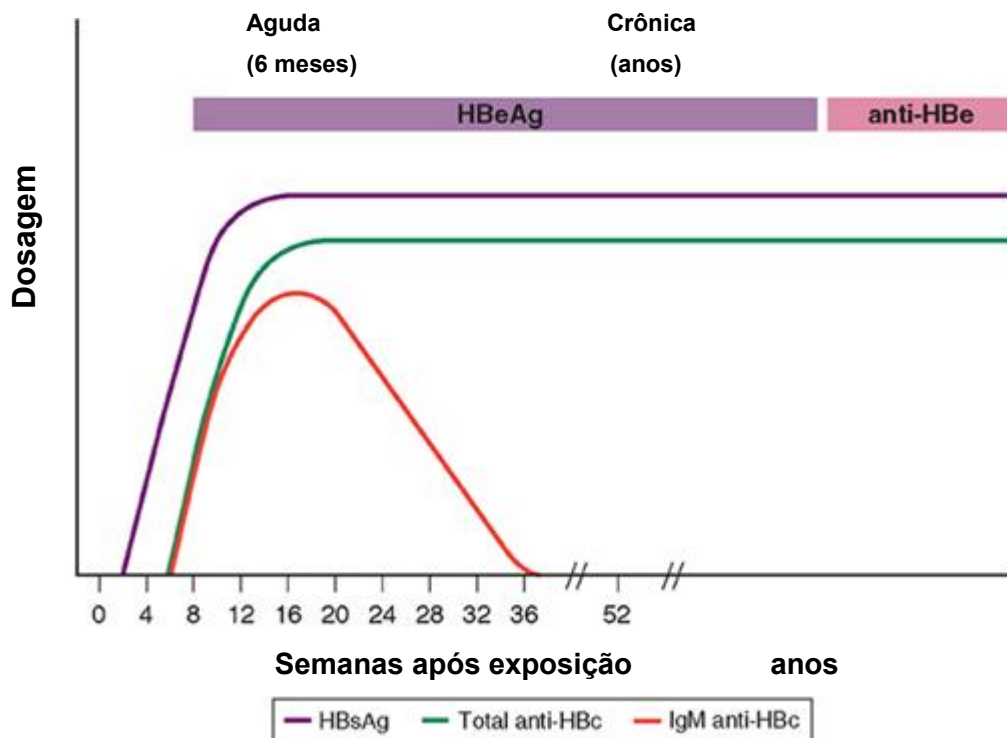


Figura 3 Marcadores sorológicos na hepatite B crônica, com permanência do HBsAg por mais de seis meses e soroconversão (que pode ou não ocorrer) do HBeAg para anti-HBe. Fonte: (O'SHEA, 2009)

2.1.5. Prognóstico

Indivíduos com hepatite B crônica têm risco aumentado de desenvolver cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (SOUTO, PIRAJA *et al.*, 2007; BARCENA MARUGAN e GARCIA GARZON, 2009), levando anualmente um milhão de pacientes ao óbito (ELGOUHARI, ABU-RAJAB TAMIMI *et al.*, 2008).

Diversos fatores podem modificar a história natural da infecção pelo VHB. Coinfecções com outros vírus como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite delta (VHD), alcoolismo crônico, uso concomitante de drogas hepatotóxicas e imunossupressão são condições que podem alterar o curso clínico da doença e/ou exacerbar a replicação do VHB (FERREIRA, 2000).

2.1.6. Diagnóstico

Além da história e exame físico cuidadosos é importante avaliar todas as provas de função hepática (aminotransferases ALT e AST, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, albumina sérica, provas de coagulação, bilirrubinas) e sorologias para o VHB (HBsAg, HBeAg/anti-HBe, anti HBc (total e IgM), anti-HBs), VHC e HIV, estes últimos para documentar possíveis coinfecções. Também, é fundamental, incluir-se nas provas laboratoriais, a quantificação do DNA VHB sérico, realizada através de técnicas de PCR (FERREIRA e BORGES, 2007).

A demonstração da infecção pelo mutante pré-core (pacientes anti-HBe positivos com alta carga viral) revela-se de grande importância na indicação terapêutica, uma vez que essa variante do vírus costuma responder mal à determinadas terapias (FERREIRA, 2000).

No diagnóstico da doença é importante avaliar se o paciente é HBeAg positivo ou negativo, pois os pacientes HBeAg negativos tendem a ter doença hepática mais

grave. Esses pacientes são infectados com cepas mutantes que não podem expressar o HBeAg devido a mutações nas regiões do “precore” do genoma do VHB. Além disso, representa uma forma de doença crônica progressiva e mais grave, com maior incidência de cirrose quando comparado a pacientes HBeAg positivos. Por outro lado, o risco de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular é maior nos indivíduos que têm o HBeAg positivo no soro quando comparados com pacientes HBeAg negativos, enquanto elevados níveis do DNA VHB é outro fator de risco para carcinoma hepatocelular, independente dos pacientes estarem com HBeAg negativo ou positivo no soro (LYRA, CAVALCANTE *et al.*, 2010)..

A biópsia hepática é indicada na avaliação dos pacientes cronicamente infectados pelo VHB. Nela pode-se graduar a magnitude do processo inflamatório e da fibrose e ainda, através de técnicas de imunohistoquímica, documentar a presença de antígenos “s” e core do VHB no tecido (FERREIRA, 2000).

2.1.7. Tratamentos

Os tratamentos da hepatite B crônica objetivam a recuperação do paciente através da prevenção ou redução do desenvolvimento de cirrose hepática e do carcinoma hepatocelular. Além disso, também objetivam a supressão viral, a normalização dos níveis de ALT, diminuição do dano hepático e a soroconversão (FERREIRA, 2000; SAS/MS, 2002; NGUYEN e KEEFFE, 2009). Algumas diretrizes internacionais atuais focam nos níveis de ALT, do DNA VHB e da presença ou não do HBeAg para definir os esquemas de tratamento (FERREIRA e BORGES, 2007; LOK e MCMAHON, 2007; KEEFFE, DIETERICH *et al.*, 2008). Desfechos intermediários, como níveis de DNA VHB são utilizados como parâmetros de avaliação dos benefícios da terapêutica em longo prazo. Quanto menor seus níveis, menores as chances de progressão da doença para cirrose hepática (BRASIL, 2009b).

Conforme o PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (BRASIL, 2009b), os resultados desejados são:

- Após a terapia: perda sustentada do HBsAg, com ou sem soroconversão para anti-HBs, o que está relacionado à remissão da atividade da doença (BRASIL, 2009b).
- Nos pacientes HBeAg reagentes: a soroconversão para anti-HBe. Quando isso não ocorrer, almeja-se a manutenção da supressão do DNA VHB (BRASIL, 2009b).
- Nos pacientes HBsAg e HBeAg reagentes: a normalização da ALT, a negatificação do HBeAg, a soroconversão para anti-HBe, a negatificação ou redução do DNA VHB abaixo de 10^4 cópias/mL ou 2.000 UI/mL e, se possível, a negatificação do HBsAg com ou sem soroconversão para o anti-HBs.
- Para os HBeAg não reagentes e anti-HBe reagentes – mutação no pré-core/core-promoter – os desfechos são a normalização da ALT, a negatificação ou redução do VHB DNA abaixo de 10^4 cópias/mL ou 2.000 UI/mL, e se possível, a negatificação do HBsAg com ou sem soroconversão para o anti-HBs (BRASIL, 2009b).
- Nos pacientes cirróticos: a redução da carga viral e o desaparecimento do HBeAg, tanto induzido pelo tratamento quanto espontaneamente, associam-se a diminuição no risco de descompensação e a melhora da sobrevida (BRASIL, 2009b).

As opções farmacológicas propostas pelo PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções incluem o interferon alfa convencional (IFN- α) ou peguilado (PEGIFN- α), que são aplicados via subcutânea, e os análogos nucleosídeos/nucleotídeos orais: a lamivudina (LAM), com efeitos antivirais, antiproliferativos e imunomoduladores, entecavir (ETV), adefovir dipivoxil (ADF) e tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA, 2005). A telbivudina (LdT) é um nucleosídeo oral comercializada no Brasil, e apesar de ser indicada para o tratamento da hepatite B crônica, não está incluída no PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções. (NGUYEN e KEEFFE, 2009; SHIM, SUH *et al.*, 2009).

Os análogos de nucleosídeos/nucleotídeos são utilizados por via oral, e inibem a transcrição reversa, que ocorre durante o ciclo de replicação viral no hepatócito. A maioria dessas medicações foi inicialmente comercializada para o

tratamento de pacientes HIV positivos e só, posteriormente, quando se descobriu que o VHB utiliza a enzima transcriptase reversa no seu ciclo de replicação celular, foram deslocadas para uso em infecções pelo VHB (FERREIRA, 2000; FERREIRA e BORGES, 2007).

A duração da terapia com nucleosídeos/nucleotídeos orais depende principalmente da soroconversão do HBeAg e do HBsAg (NGUYEN e KEEFFE, 2009).

a) Interferon alfa (IFN- α)

Essa citocina atua no VHB por dois mecanismos; primeiro por ação antiviral direta através de inibição da síntese do DNA viral e segundo, através de uma ação imunomoduladora, que se expressa pelo aumento dos antígenos de histocompatibilidade de classe I na membrana dos hepatócitos e através da estimulação da atividade de linfócitos T auxiliares e natural killer (FERREIRA e BORGES, 2007). A terapia com IFN- α deve ser considerada em pacientes com hepatite crônica B, com evidências de replicação viral (HBeAg e DNA VHB positivos) e doença hepática ativa, (aminotransferases elevadas e atividade necroinflamatória à biópsia do fígado), além de pacientes cirróticos compensados com evidências de replicação viral (FERREIRA, 2000).

Em geral, o IFN- α convencional é utilizado na dose de cinco milhões de unidades diariamente ou 10 milhões de unidades três vezes por semana, por via subcutânea, num período de 4 a 8 meses (FERREIRA e BORGES, 2007).

Vários efeitos adversos encontram-se associados ao uso prolongado do IFN- α ; os mais comuns são os relacionados à chamada síndrome *flu-like*, em que febre, mialgias, mal estar e cefaléia estão presentes. Outros efeitos colaterais incluem perda de peso, alopecia, distúrbios neuropsiquiátricos (incluindo depressão profunda e suicídio) e queda no número de leucócitos e plaquetas (FERREIRA, 2000). Algumas limitações do uso de IFN- α são eventos adversos, resposta insatisfatória à terapia e a indução da descompensação em cirrose (NISHIDA, KOBASHI *et al.*, 2008). Devido aos seus eventos adversos, não se recomenda o uso do IFN- α em pacientes imunodeprimidos ou descompensados (LAI, GANE *et al.*, 2007; MARCELLIN, HEATHCOTE *et al.*, 2008).

O PEGIFN- α é sintetizado através da combinação do IFN- α 2b com polietilenoglicol, e pode ser administrado uma vez por semana apenas, promovendo maior conforto ao paciente (FERREIRA, 2000; CHAN, LEUNG *et al.*, 2005; FERREIRA e BORGES, 2007).

b) Lamivudina (LAM)

A LAM foi o primeiro análogo nucleosídeo aprovado para o tratamento da hepatite B crônica, demonstrando benefícios em tratamentos de curto prazo na redução do DNA VHB, normalização da ALT e melhora no aspecto histológico do fígado (FERREIRA e BORGES, 2007; KURASHIGE, OHKAWA *et al.*, 2009). A LAM tem potente ação contra a transcriptase reversa. Inibe a síntese do DNA VHB a partir do RNA pré-genômico, bloqueando a síntese de novas partículas virais (FERREIRA, 2000; PALUMBO, 2008).

O maior problema resultante do tratamento prolongado com LAM é o desenvolvimento de resistência por mutação na polimerase do VHB, que pode estar associada a reativação da doença, descompensação hepática e morte (MANOLAKOPOULUS, 2007). A mais importante delas resulta em uma substituição de metionina por valina ou isoleucina no locus YMDD do gene de DNA-polimerase (FERREIRA, 2000). A incidência de resistência à LAM em tratamentos de longo prazo pode chegar a 24% no primeiro ano e a 70% após quatro anos de tratamento (MARCELLIN, CHANG *et al.*, 2003; FERREIRA e BORGES, 2007; KURASHIGE, OHKAWA *et al.*, 2009). Outros estudos relatam a resistência à LAM de 70 a 80% em pacientes que não receberam tratamento prévio para hepatite B crônica, após 4 a 5 anos de terapia (SHIM, SUH *et al.*, 2009). Fatores preditivos de resistência a LAM incluem altos níveis de DNA pré-tratamento; sexo masculino e elevado índice de massa corporal (SCOTTO, PALUMBO *et al.*, 2006; FERREIRA e BORGES, 2007).

A droga é utilizada por via oral na dose de 100 a 150mg/dia. Estudos têm demonstrado que a LAM é bem tolerada e tem bom perfil de segurança (FERREIRA, 2000; FERREIRA e BORGES, 2007).

O alto índice de recidivas observado após o término da terapêutica com LAM pode estar relacionado à persistência do DNA VHB circular covalentemente ligado (cccDNA) no núcleo do hepatócito. Esses ácidos nucléicos servem de molde para

transcrição do RNA pré-genômico. A maioria dos antivirais ativos sobre o VHB possui pouco ou nenhum efeito sobre o DNA VHB circular do núcleo hepatocítico, e isso parece ser a causa do rápido reaparecimento do ácido nucléico viral no soro após o término da terapia. Teoricamente, o clareamento viral poderia ser alcançado se as drogas fossem utilizadas por tempo prolongado, até que se esgotasse o pool do cccDNA, cuja meia-vida revela-se muito longa e, o seu desaparecimento parece ser dependente da eliminação progressiva dos hepatócitos infectados (FERREIRA, 2000; SCOTTO, PALUMBO *et al.*, 2006).

c) Adefovir dipivoxil (ADF)

ADF é um pró fármaco do adefovir, um análogo nucleotídeo da adenosina monofosfato, e no organismo é convertido em difosfato, um metabólito intracelular que interage com a polimerase do VHB. A dose utilizada é de 10mg/dia por via oral (HADZIYANNIS, TASSOPOULOS *et al.*, 2003; MARCELLIN, CHANG *et al.*, 2003; FERREIRA e BORGES, 2007). Possui potente atividade anti-viral na diminuição dos níveis de DNA VHB em pacientes HBeAg positivos e negativos, além de ser eficaz na soroconversão do HBeAg (HADZIYANNIS, TASSOPOULOS *et al.*, 2003).

O tratamento com ADF geralmente é bem tolerado, sem alterações na função renal e possui poucos efeitos adversos, estes similares aos produzidos pela LAM. Também possui atividade anti-viral em pacientes com resistência à LAM (HADZIYANNIS, TASSOPOULOS *et al.*, 2003; SUZUKI, TOYODA *et al.*, 2008). Estudos clínicos demonstram menores índices de resistência do ADF quando comparado à LAM (MARCELLIN, CHANG *et al.*, 2003).

d) Entecavir (ETV)

É um análogo nucleosídeo guanosino, potente e seletivo inibidor da DNA polimerase do VHB, sem afetar a síntese mitocondrial do DNA. No organismo humano, é fosforilado em trifosfato (composto ativo) pelas cinases celulares. Sua efetividade foi demonstrada em estudos clínicos na dose de 0,01 a 1,0mg, sendo que no Brasil é comumente utilizado na dose de 0,5mg/dia, por via oral (CHANG,

GISH *et al.*, 2005; FERREIRA e BORGES, 2007; LEUNG, PENG *et al.*, 2009). No organismo a droga é convertida a ETV trifosfato, sua forma ativa intracelular, que tem um ciclo de meia-vida de 15 horas e inibe a replicação viral (LAI, ROSMAWATI *et al.*, 2002).

Após quatro anos de tratamento com ETV em pacientes que não receberam análogos de nucleosídeos/nucleotídeos anteriormente, menos que 1% dos pacientes apresentaram resistência ao medicamento (KURASHIGE, OHKAWA *et al.*, 2009; LEUNG, PENG *et al.*, 2009). As reações adversas que podem ocorrer com o uso do ETV são semelhantes às da LAM (LEUNG, PENG *et al.*, 2009).

e) Telbivudina (LdT)

Esse análogo nucleosídeo sintético, análogo da timidina, apresenta uma atividade potente, seletiva e específica sobre os hepaDNAvírus, bloqueando rapidamente a replicação viral. A dose utilizada é de 600mg por dia, via oral (CHAN, HEATHCOTE *et al.*, 2007; FERREIRA e BORGES, 2007; LAI, GANE *et al.*, 2007). Esse medicamento não está incluído no PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções.

f) Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)

O TDF é convertido no organismo em tenofovir, um nucleotídeo análogo que inibe as polimerases virais se ligando diretamente a elas. É um análogo nucleotídeo estruturalmente semelhante ao ADF, no entanto pode ser administrado em doses mais elevadas devido à sua maior segurança e tolerabilidade. É administrado na dose de 300mg ao dia por via oral (VAN BOMMEL, WUNSCH *et al.*, 2004; MARCELLIN, HEATHCOTE *et al.*, 2008; TAN, DEGERTEKIN *et al.*, 2008); (VAN BOMMEL, ZOLLNER *et al.*, 2006; VAN BOMMEL, DE MAN *et al.*, 2010).

Interfere minimamente na síntese do DNA humano, o que leva a uma maior segurança no seu uso (DE CLERCQ, 2003; VAN BOMMEL, WUNSCH *et al.*, 2004; MARCELLIN, HEATHCOTE *et al.*, 2008; REYNAUD, CARLEO *et al.*, 2009). É contra-indicado em pacientes com insuficiência renal ou comorbidades associadas

ao risco de perda da função renal (BRASIL, 2009b). Seu rápido efeito antiviral é clinicamente interessante especialmente em situações em que pacientes desenvolvem hepatite B crônica fulminante ou reativação severa da doença durante o processo de resistência ao tratamento (VAN BOMMEL, WUNSCH *et al.*, 2004).

2.1.8. Esquemas terapêuticos

As terapias recomendadas para o tratamento da hepatite B crônica variam conforme situação clínica do paciente, como positividade ao HBeAg e cirrose hepática. Conforme o PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (BRASIL, 2009b), são indicados os tratamentos:

a) Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg reagente, não cirróticos:

Para esses pacientes é indicado o tratamento com IFN- α . A dose recomendada é de 4,5 a 5 MUI/dia durante 16 a 24 semanas. Se após 16 semanas o paciente não apresentar soroconversão, prolonga-se o tratamento até 24 semanas. Alternativamente, pode-se utilizar 9 ou 10 MUI três vezes por semana, durante o mesmo período.

Se ocorrer a soroconversão do HBeAg pode-se encerrar o tratamento. O respondedor parcial (desaparecimento do HBeAg mas sem aparecimento do anti-HBe) e o não-respondedor (não desaparecimento do HBeAg e não aparecimento do anti-HBe) devem ser monitorados semestralmente com relação ao DNA VHB, esperando-se que seja menor que 10^4 cópias/mL. Caso contrário, inicia-se o tratamento com TDF, ou ETV para pacientes com contra-indicação ao TDF.

b) Indivíduos virgens de tratamento, com HBeAg não reagente, não cirróticos:

Nesses pacientes o tratamento está indicado quando os valores de ALT estão alterados e os valores de DNA VHB acima de 10^4 cópias/mL. Para estes pacientes a primeira escolha de tratamento é o TDF, sendo que para pacientes com função renal

alterada ou com contraindicação ao seu uso pode ser administrado o ETV. Caso o paciente não possa utilizar o TDF nem o ETV pode ser administrado o IFN- α .

c) Indivíduos virgens de tratamento e cirróticos:

Nesse grupo de pacientes, o tratamento está indicado quando os valores das transaminases hepáticas estão alterados e a carga viral acima de 10^3 cópias por mL. A droga de primeira escolha é o ETV, e a segunda opção de tratamento é o TDF.

No PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (BRASIL, 2009b) o PEGIFN- α está indicado somente em pacientes coinfectados com o VHD. A LAM ainda é utilizada em pacientes que estão em tratamento antes da publicação do PCDT de 2009, pois a versão anterior do protocolo, publicada em 2002, indicava o uso da LAM ou do IFN- α para pacientes portadores de hepatite B crônica. Atualmente, no Paraná, pacientes que iniciam o tratamento para a doença, já iniciam conforme as recomendações descritas nos itens “a”, “b” e “c”.

2.2. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (ATS)

A crescente incorporação de tecnologias a que a sociedade é submetida, com introdução de novos equipamentos, produtos para a saúde e medicamentos, na grande maioria de custos elevados, implica na necessidade de questionar se a melhora nos resultados obtidos é significativa diante do custo agregado à nova terapêutica. Concretamente é imprescindível que o gestor público disponha de dados que possam subsidiá-los na tomada de decisão de disponibilizar ou não a tecnologia à população.

A introdução de métodos de avaliação econômica aplicada aos medicamentos, impulsionada pelo aparecimento de novos fármacos, pela elevação do gasto farmacêutico, pela variabilidade e incerteza na prática clínica, bem como pela necessidade de priorizar a utilização dos fármacos destinados a valorizar o progresso na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, passou a contribuir na escolha de alternativas farmacológicas a serem utilizadas no sistema de saúde (MOTA, 2003).

O SUS se depara com dificuldades em assegurar o seu financiamento num ambiente econômico de disputa pelos recursos disponíveis (em constante transformação). Desta forma, faz-se necessário que as decisões quanto à alocação dos recursos disponíveis tenham por base critérios baseados em evidências, de modo que se encontrem soluções socialmente aceitáveis para conciliar demandas ilimitadas à capacidade financeira do SUS.

A Portaria 204/GM de 29 de janeiro de 2007 regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. O financiamento das ações e serviços de saúde é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, observado o disposto na Constituição Federal e na Lei Orgânica da Saúde. Os blocos de financiamento são constituídos por componentes, conforme as especificidades de suas ações e dos serviços de saúde pactuados:

- Atenção Básica;
- Atenção de média e alta complexidade ambulatorial e hospitalar;
- Vigilância em saúde;
- Gestão do SUS;
- Assistência farmacêutica.

O bloco de financiamento para assistência farmacêutica é constituído por três componenetes:

- Componente Básico da Assistência Farmacêutica;
- Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica;
- Componente De Medicamentos de Dispensação Excepcional.

O termo Componente De Medicamentos de Dispensação Excepcional foi alterado na Portaria 2.981 de 26 de novembro de 2009, passando a ser denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), uma estratégia de acesso a medicamentos no âmbito do SUS, caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial. Os medicamentos que fazem parte das linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

- Medicamentos sob responsabilidade da União;
- Medicamentos sob responsabilidade dos Estados e Distrito Federal;

- Medicamentos sob responsabilidade dos Municípios e Distrito Federal.

Essa divisão foi realizada considerando a complexidade da doença a ser tratada, a garantia da integralidade do tratamento da doença no âmbito da linha de cuidado, e a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão. Conforme a Portaria 3.439, de 11 de novembro de 2010, os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite B crônica (ADF, ETV, IFN- α convencional e peguilaado, LAM e TDF) são adquiridos por meio de processo centralizado no Ministério da Saúde.

Os PCDT exercem um papel fundamental nesse processo, tendo por objetivo estabelecer critérios de diagnóstico de cada patologia, critérios de inclusão e exclusão de pacientes ao tratamento, as doses corretas dos medicamentos indicados, bem como os mecanismos de controle, acompanhamento e avaliação. Portanto, no âmbito do CEAF, os medicamentos devem ser dispensados para os pacientes que se enquadrarem nos critérios estabelecidos no respectivo Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

Os medicamentos utilizados no tratamento da hepatite B crônica são adquiridos por meio de processo centralizado no Ministério da Saúde, sendo que a sua dispensação é de responsabilidade das Secretarias Estaduais da Saúde. A Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA/PR), por meio do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR), é a responsável pelo gerenciamento da Assistência Farmacêutica no âmbito estadual. O CEMEPAR tem suas atividades estruturadas no ciclo da Assistência Farmacêutica: seleção, programação, encaminhamento da aquisição, recebimento, armazenamento e distribuição dos medicamentos integrantes do elenco do CEAF às Regionais de Saúde (RS) da SESA/PR.

A Assistência Farmacêutica é uma atividade relevante nas ações de saúde, e deve ser contemplada com a adequação da necessidade, segurança, efetividade e qualidade da terapia medicamentosa, promovendo o uso racional de medicamentos e contribuindo para a melhoria das condições de vida e de saúde da população. As ATS corroboram para auxiliar o gestor a tomar decisões quanto à inclusão e retirada de tecnologias e seu uso racional.

2.3. AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

A área da farmacoeconomia é relativamente nova, sendo que o termo apareceu pela primeira vez na literatura na década de 1980. Ela surgiu devido às grandes mudanças apresentadas nas últimas décadas, como aumento na expectativa de vida, redução da mortalidade infantil e incorporação de novas tecnologias. Observa-se que nos países desenvolvidos a transição demográfica que levou ao aumento do número de idosos foi acompanhada pela transição epidemiológica, promovendo elevação das doenças crônico-degenerativas e suas sequelas. Tais modificações geraram aumento da demanda por assistência médica destinada à população com mais de 60 anos (SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005).

Dessa forma muitas questões foram surgindo entre os profissionais de saúde e gestores, como a avaliação da eficácia das novas tecnologias, seu custo e qual a melhor forma de comparar as diferentes opções de tecnologias disponíveis (BRASIL, 2008). Para avaliar a eficácia e efetividade de novas terapias, surgiu a medicina baseada em evidências, que integra a experiência clínica com a capacidade de analisar e aplicar de forma racional a informação científica (LOPES, 2000; MANCHIKANTI, BENYAMIN *et al.*, 2009). Para as outras duas questões são consideradas as análises econômicas aplicadas à saúde (BRASIL, 2008).

Novas tecnologias geralmente agregam custos significativos às tecnologias convencionais, e avaliar se esse custo está em uma proporção razoável ao benefício oferecido é fundamental na tomada de decisão (BRASIL, 2008). Além disso, a alocação de recursos em saúde tem ocupado papel importante nas discussões de políticas públicas. As avaliações econômicas em saúde são usadas para auxiliar gestores à tomada de decisão, através de:

- Análises de oferta e procura por cuidados de saúde;
- Fornecimento de estruturas para entender decisões e suas consequências (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004).

As avaliações econômicas nos fornecem ferramentas para elaboração de balanços entre custos e benefícios. Os benefícios esperados em uma intervenção podem ser divididos em:

- Unidades naturais: anos de vida salvos, enfartos prevenidos e úlceras curadas.
- Unidades de *utilidade*: como QALY (*Quality Adjusted Life Years*), que combina qualidade e quantidade de vida em um escore, como representado na figura Figura 4.
- Benefícios econômicos associados: mensurada em valor monetário, permitindo comparações entre diferentes tipos de intervenções na área da saúde (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004).

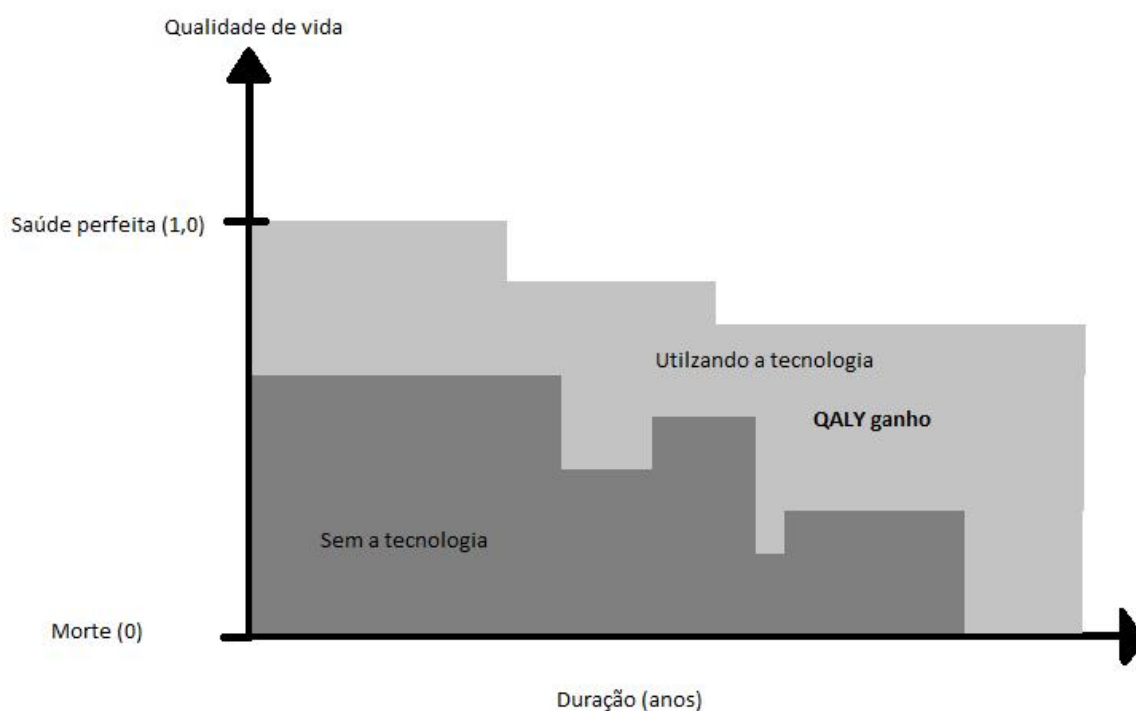


Figura 4 Gráfico que representa o cálculo do QALY. Fonte: o autor.

2.3.1. Tipos de análises econômicas

Os quatro principais métodos para avaliações econômicas são:

a) Análises de custo-minimização (ACM)

Nesse tipo de análise, geralmente realizada sob perspectiva do serviço de saúde, somente os custos das intervenções são mensurados. A ACM pode ser utilizada somente quando os benefícios à saúde dos tratamentos avaliados são idênticos, não pode ser utilizada para comparar desfechos diferentes (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; RASCATI, 2009). Esse tipo de análise é útil para comparar doses e vias de administração diferentes em medicamentos equivalentes para os quais os efeitos são semelhantes (SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005).

b) Análises de custo-benefício (ACB)

Os benefícios são mensurados em termos econômicos associados de uma intervenção, portanto tanto custos como benefícios são expressos em unidades monetárias. A vantagem das ACB é que permitem comparações entre diferentes áreas de conhecimento. Além disso, pode-se avaliar se os benefícios de um programa ou intervenção não ultrapassam os custos da sua implantação (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; RASCATI, 2009).

c) Análises de custo-efetividade (ACE)

Nessa análise, os benefícios à saúde podem ser definidos e mensurados em unidades naturais (como anos de vida salvos, úlceras tratadas ou níveis de colesterol) e os custos podem ser medidos em valores monetários. É a forma mais comum para avaliações econômicas em saúde, sendo que fornece o mais alto nível científico nas análises de custo de doenças. Na ACE também se pode estimar os custos extra associados com cada desfecho (cura, anos de vida ganhos) (RYCHLIK, 2002; WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; RASCATI, 2009).

O objetivo da ACE é avaliar o impacto de distintas alternativas de intervenção à saúde, permitindo melhorar os efeitos do tratamento em troca da aplicação de recursos adicionais. Portanto, a ACE é sempre comparativa e se destina à escolha da melhor estratégia para se atingir um mesmo objetivo (SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005). Como utiliza as mesmas unidades de ensaios clínicos, é o tipo de análise mais utilizada na farmacoeconomia.

d) Análises de custo-utilidade (ACU)

Nesse caso, os benefícios à saúde são mensurados em quantidade e qualidade de vida, empregando o conceito utilidade, e os custos em valores monetários. A ACU pode ser realizada para comparar diferentes doenças ou diferentes desfechos, já que o resultado é dado em QALY, também denominado AVAQ (anos de vida ajustados à qualidade), que relaciona anos de vida à qualidade de vida. A qualidade de vida é aferida por meio da aplicação de instrumentos genéricos ou específicos. Os instrumentos genéricos mais utilizados para avaliar o perfil de saúde são o SF-36, *Sickness Impact Profile*, *Nottingham Health Profile*, entre outros (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005; RASCATI, 2009)..

A desvantagem da ACU é que os valores de utilidade são difíceis de serem mensurados precisamente. Alguns autores consideram a ACU como um subconjunto da ACE (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; RASCATI, 2009). As ACU e ACE podem ainda ser utilizadas para realizar a análise incremental, que permite relacionar os custos e a efetividade de cada alternativa para comparação da eficiência (SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005).

2.3.2. Tipos de custos

Considerando os custos em avaliações econômicas da saúde, esses podem ser diretos, indiretos ou intangíveis.

a. Custos diretos

São definidos como os recursos físicos e humanos consumidos diretamente na provisão da assistência ao paciente, que implicam dispêndios imediatos (SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005; CASTELO, PESSOA *et al.*, 2007). Podem ser divididos em médicos e em não-médicos:

- Médicos

Contemplam produtos e serviços desenvolvidos para prevenir, detectar e/ou tratar uma doença, como por exemplo, aqueles relacionados aos medicamentos, à hospitalização, aos profissionais, entre outros (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005; RASCATI, 2009).

- Não médicos

São custos não envolvidos com serviços médicos, mas relacionados diretamente ao tratamento, como custos do transporte até o hospital, alimentação do paciente na clínica, estadia do paciente, entre outros (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005; RASCATI, 2009).

b. Indiretos

Custos indiretos envolvem a mensuração da perda da capacidade produtiva devido à doença ou à morte, do próprio paciente e do familiar que está auxiliando (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; RASCATI, 2009). Representam dias de trabalho perdidos, incapacidade de realizar as atividades profissionais, tempo gasto em viagens para receber cuidados médicos e morte prematura decorrente da doença (SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005).

Nem sempre custos indiretos são incluídos no estudo, dependendo da perspectiva adotada. Esse tipo de custo é mais significativo quando se adota a perspectiva da sociedade, já que envolve perda de produtividade, que normalmente impacta diretamente na capacidade de trabalho do indivíduo.

c. Intangíveis

Envolvem o custo da dor, do sofrimento, da ansiedade ou fadiga que ocorre no paciente devido à doença ou ao seu tratamento. São custos difíceis de serem mensurados com valores monetários (WALLEY, HAYCOX *et al.*, 2004; RASCATI, 2009). Como exemplos temos o impacto de uma intervenção na qualidade de vida ou bem-estar do paciente, ou o custo da dor para o paciente, do medo, da

ansiedade, da depressão, etc. Pode-se perceber que o custo envolvido nessa medida é não monetário, por isso é difícil de ser avaliado, no entanto muito importante para o paciente (SECOLI, PADILHA *et al.*, 2005).

2.3.3. Perspectivas das avaliações econômicas

Saber quais os custos a serem mensurados em uma avaliação econômica depende diretamente da perspectiva sob a qual o estudo é realizado. Sendo mais comuns estudos realizados sob a perspectiva do sistema de saúde, da sociedade, da família, do hospital ou da companhia de seguro (BRASIL, 2008). Existem análises que podem ser mais custo-efetivas sob uma determinada perspectiva e menos custo-efetiva sob outra.

A perspectiva da sociedade considera as consequências diretas e indiretas de uma intervenção, e é a mais abrangente de todas, sendo que custos e efeitos na saúde são considerados independentes de quem está pagando e independente de quem é tratado, representando o interesse público geral (BRASIL, 2008). Deverão ser incluídos todos os custos diretos da produção do serviço ou procedimento, dos tempos perdidos pelo paciente e seus familiares e os relacionados à perda de produtividade e morte prematura (FERRAZ, DE SOAREZ *et al.*, 2009).

2.3.4. Análises de decisão

É a aplicação de métodos analíticos para comparar diferentes opções de decisão. É uma ferramenta utilizada para tomar decisões quando esta é complexa e não depende somente de uma informação (RASCATI, 2009). Nos modelos de decisão são retratados diferentes estágios da doença e suas consequências, refletindo um simplificado esquema da realidade (RYCHLIK, 2002).

Para elaborar um modelo econômico são recomendados os seguintes passos: (I) decidir as terapias a serem comparadas; (II) definir os parâmetros dos benefícios;

(III) decidir o tipo de análise econômica (como ACU ou ACE); (IV) determinar a perspectiva da análise (do sistema, da população); (V) definir a duração do estudo; (VI) definir a população alvo; (VII) formulação das hipóteses do modelo; (VIII) examinar as hipóteses aplicando análises de sensibilidade (RYCHLIK, 2002).

São dois os principais modelos de decisão utilizados em avaliações econômicas:

a) Árvore de decisão

Esse modelo de decisão retrata um cenário que permite a comparação de diferentes alternativas de tratamento. Cada ramo da árvore de decisão representa o possível curso da terapia, juntamente com a probabilidade do paciente chegar neste estado. Dessa forma é possível calcular a probabilidade dos pacientes atingirem cada estágio da doença (cura, evento adverso, etc.) (RYCHLIK, 2002).

É uma maneira gráfica de visualizar as consequências de decisões atuais e futuras bem como os eventos aleatórios relacionados. É geralmente utilizada em doenças agudas ou de curta duração.

b) Modelo de Markov

O modelo de Markov é frequentemente usado para representar o curso de uma doença crônica, representando diferentes estágios, possibilidades de tratamento e suas influências no estado de saúde. É um modelo quantitativo do progresso da doença, descrevendo os possíveis estágios da doença em diferentes circunstâncias terapêuticas (RYCHLIK, 2002). Considera o uso de recursos e os desfechos (*outcomes*).

A principal diferença dos modelos do tipo Markov em relação aos demais modelos de avaliação econômica em saúde é o estado que o paciente possui em determinado momento no tempo, que transcorre de forma explícita com a probabilidade de o paciente ocupar determinados estados em uma série de períodos de tempo discretos, chamados de “ciclos”. A duração dos ciclos pode variar, dependendo da doença e da intervenção avaliadas, podendo durar de um mês a um

ano. A velocidade com que os pacientes se movem entre os estados do modelo é determinada pela probabilidade das transições (SATO e ZOUAIN, 2010).

Na construção de um modelo de Markov, deve-se primeiramente definir a doença e os diferentes estados que representam tanto clínica como economicamente os importantes efeitos produzidos pela doença. O paciente não pode estar em mais de um estado de doença ao mesmo tempo. A soma das probabilidades de transição de cada ciclo devem ser igual a 1 (um) (SATO e ZOUAIN, 2010).

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Realizar uma avaliação custo-utilidade dos medicamentos existentes para o tratamento da hepatite B crônica sob perspectiva do sistema público de saúde brasileiro.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisões sistemáticas para avaliar a eficácia e a segurança dos tratamentos com LAM, IFN- α convencional e peguilado, TDF, ETV, LdT e ADF no tratamento da hepatite B crônica.
- Avaliar os estados da doença dos pacientes com hepatite B crônica durante a evolução da doença e os tratamentos, os estágios da hepatite B crônica relevantes e as complicações possíveis no seu tratamento.
- Realizar revisões sistemáticas para avaliar a utilidade dos pacientes nas diferentes fases da doença e a probabilidade dos pacientes de transitarem entre essas fases.
- Analisar os custos dos tratamentos com IFN- α (convencional e peguilado), LAM, TDF, ETV, e ADF para o SUS e da LdT no Brasil.
- Estimar a relação custo-utilidade de cada alternativa terapêutica disponível para o tratamento da hepatite B crônica, sob perspectiva do SUS.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

A Figura 5 representa a metodologia que foi seguida nesse estudo. Cada etapa está descrita a seguir.

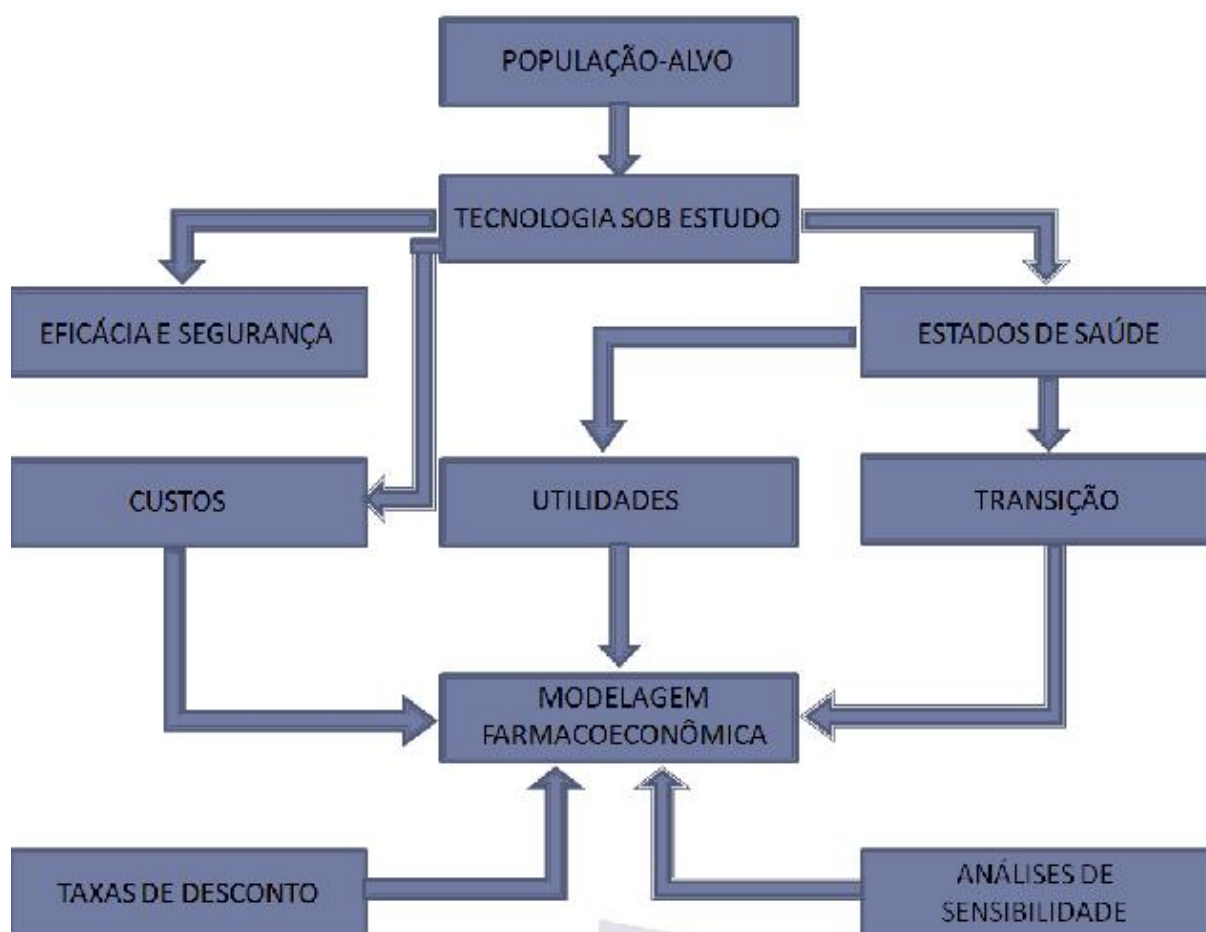


Figura 5 Esquema representando as etapas da metodologia utilizada no presente estudo. Fonte: o autor.

4.1. DEFINIÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO

A população alvo desse estudo é composta por pacientes adultos, homens e mulheres, sem histórico de resistência a medicamentos antivirais. Além disso, sem coinfeção com HIV, VHC ou VHD. Também foi considerado que os pacientes não tinham evidência de cirrose ou hepatocarcinoma no início do tratamento.

Considerou-se que os pacientes que iniciaram o tratamento tinham valores de ALT acima do limite normal e elevados níveis de DNA VHB. Além disso, considerou-se que a idade média para o início do tratamento foi de 40 anos.

4.2. TECNOLOGIAS SOB ESTUDO

Nesse estudo foram avaliados os tratamentos para a hepatite B crônica incluídas no PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções na dosagem recomendada:

- Adefovir dipivoxil: 10mg por dia via oral;
- Entecavir: 0,5mg por dia via oral;
- Interferon-alfa: 5 MUI diariamente;
- Interferon peguilado: 1,5 mcg por kg de peso do interferon peguilado alfa 2b subcutânea (utilizou-se como referência pacientes com 70kg). Na análise de sensibilidade foi adicionada a outra posologia recomendada: 180 mcg para o alfa 2a;
- Lamivudina: 100mg por dia via oral;
- Tenofovir disoproxil fumarato: 300mg por dia via oral.

Além disso, também foi incluído outro medicamento que não está preconizado no PCDT, porém também pode ser utilizado para o tratamento da hepatite B crônica:

- Telbivudina: 600mg por dia via oral.

O comparador de referência utilizado foi o não tratamento. Considerou-se os pacientes com hepatite B crônica que foram apenas acompanhados clinicamente, mas sem nenhum tratamento medicamentoso.

4.3. REVISÃO SISTEMÁTICA PARA BUSCA DE DADOS CLÍNICOS

A fim de se reunir evidências clínicas dos tratamentos avaliados, foi feita uma busca sistemática em cinco bases de referência: Cochrane Library, MedLine/PubMed, LILACS, SCIELO e IPA (*International Pharmaceutical Abstracts*). Foram considerados trabalhos publicados em português, inglês, alemão ou espanhol, publicados desde o ano de 2000 até julho de 2011.

Para busca dos trabalhos foram utilizados os descritores: hepatite B crônica, IFN- α convencional e peguillado, LAM, LdT, TDF, ETV e ADF. No MEDLINE foram utilizados os limites: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study. Foram selecionados artigos que tratam da avaliação da eficácia e segurança do uso de um dos medicamentos acima em pacientes com hepatite B crônica.

Dois revisores independentes extraíram os dados e avaliaram a qualidade dos estudos. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos controlados randomizados (ECCRs) com duração mínima de três meses. Foram excluídos trabalhos de revisão ou editoriais, estudos de caso ou estudos realizados com menos de 10 pacientes.

Foram incluídos estudos realizados com pacientes adultos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de hepatite B crônica, que receberam uma das drogas anteriormente citadas nas dosagens e vias de administração usuais recomendadas pelo PCDT (BRASIL, 2009b), comparada a outra droga, à associação de dois medicamentos ou ao placebo. Estudos onde o grupo controle foi a mesma droga, mas em doses diferentes ou diferente duração da terapia foram excluídos.

Para verificar se os artigos atenderam aos critérios de inclusão, primeiramente foi analisado o título dos trabalhos, e os aprovados foram analisados com relação ao resumo. Após essa etapa os revisores se reuniram e verificaram quais os estudos incluídos ou excluídos. Quando houve discordâncias, um terceiro revisor foi consultado. Após o consenso dos revisores, os artigos foram lidos na íntegra, sendo realizada a avaliação da sua qualidade e a extração de dados de interesse.

4.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Para classificar os artigos com relação a sua qualidade, foi utilizada a escala validada de Jadad (JADAD, MOORE *et al.*, 1996), constituída de cinco perguntas que foram respondidas baseadas em cada um dos artigos selecionados:

- 1) O estudo foi descrito como randomizado?
 - 2) O método de randomização é adequado?
 - 3) O estudo foi descrito como duplo-cego?
 - 4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?
 - 5) Foram descritas as perdas e desistências?
- Pontuação: cada item (1, 3 e 5) recebe um ponto para a resposta sim ou zero ponto para a resposta não.
 - Um ponto adicional é atribuído se, no item 2, o método de geração da sequência aleatória foi descrito e foi adequado; no item 4, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado.
 - Um ponto é deduzido se, na questão 2, o método de geração da sequência aleatória foi descrito (resposta do item 1 é “sim”), mas de maneira inadequada; na questão 4, se foi descrito como duplo-cego (resposta do item 3 é “sim”), mas de maneira inadequada.

Para as perguntas 1, 3 e 5, cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a zero, sendo que nas perguntas 2 e 4 cada resposta “sim” equivale a um ponto e cada resposta “não” equivale a menos um ponto. Somente os estudos de média e alta qualidade (pelo menos 3 pontos na escala de Jadad) foram incluídos. No caso de discrepância em alguma das etapas anteriores, os resultados discordantes foram resolvidos por consenso entre os revisores, e quando necessário, juntamente com mais um participante do projeto.

4.5. EXTRAÇÃO DOS DADOS

Durante a leitura na íntegra dos artigos, estes foram excluídos se observada a presença de fatores de exclusão que não foram verificados na leitura dos resumos.

Nessa etapa foram extraídos dos estudos os desfechos de interesse, em tabelas pré-elaboradas (Anexo 1), que são:

- Resposta viral (redução do DNA VHB a valores indetectáveis);
- Falta de resposta ao tratamento;
- Interrupção do tratamento por eventos adversos do medicamento ou por falta de resposta;
- Resistência viral ao tratamento;
- Soroconversão do HBeAg (desaparecimento do HBeAg e aparecimento do anti-HBe);
- Avanço viral;
- Eventos adversos;
- Eventos adversos sérios.

Além disso, os tempos de tratamento de cada estudo foram identificados, para que os dados possam ser comparados entre estudos com a mesma duração. Os dados basais dos pacientes incluídos em cada estudo também foram tabelados, para verificar se houve estudos realizados em um grupo diferente de população.

Todos os estudos foram subdivididos em três classes:

- ✓ Pacientes HBeAg positivos;
- ✓ Pacientes HBeAg negativos;
- ✓ Pacientes HBeAg positivos e negativos.

4.6. REVISÃO SISTEMÁTICA PARA BUSCA DE DADOS HUMANÍSTICOS E PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS DE SAÚDE

A revisão sistemática para busca de dados de qualidade de vida dos pacientes com hepatite B crônica em diferentes estados da doença foi realizada na base de dados MEDLINE, utilizando os descritores no título: *quality of life*, *utility* e *hepatitis B*.

Foram buscados artigos originais que avaliaram os valores de utilidade dos pacientes nos diferentes estados de saúde da hepatite B crônica. Nesses estudos também foram buscadas as probabilidades de transição entre os estados de saúde

dos portadores de hepatite B crônica. Nessa etapa não foi avaliada a qualidade dos estudos.

4.7. MODELAGEM FARMACOECONÔMICA

O software TreeAge Pro® foi utilizado para elaborar um modelo analítico de decisão, do tipo modelo de Markov (modelo de estados transicionais), com estimativas da história natural da hepatite B crônica. Foram criados cenários supondo os estados de saúde e situações decorrentes do uso dos medicamentos e da evolução clínica das patologias. Foi adotado o cenário considerando que as sequências de eventos passíveis de ocorrer são iguais para todas as intervenções, sendo variada somente a probabilidade dos eventos ocorrerem em diferentes tratamentos, além dos custos e das utilidades de cada um.

O modelo se iniciou com os pacientes já com diagnóstico de hepatite B crônica. O nó de decisão representa as opções de tratamento do paciente (ADF, ETV, IFN, LAM, TDF, LdT e PEGIFN- α), ou o não tratamento. Considerou-se que o tratamento foi interrompido nas opções “eventos adversos sérios” ou “morte”. Além disso, conforme o PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (BRASIL, 2009b), considerou-se que nos estados “sem resposta ao tratamento” e “resistência viral” o tratamento foi modificado para o TDF, conforme recomendação do PCDT. No caso dos pacientes em uso do TDF que atingiram um desses estados de saúde, o tratamento foi associado ao ETV.

Para o estado “morte por outras causas”, utilizou-se dados de mortalidade da população geral descritos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (ESTATÍSTICA, 2009), considerando pacientes a partir de 40 anos, valor médio de início da doença encontrado na revisão sistemática.

Após a construção do modelo, foram adicionados os custos relativos a cada um dos estágios durante cada ciclo anual. Os dados foram extrapolados para horizonte temporal de 40 anos, considerando o caráter crônico da doença e

considerando que os pacientes iniciaram o tratamento com 40 anos. Dessa forma foi possível avaliar e comparar desfechos ao longo do tempo.

Foi realizada uma análise custo-utilidade, que mensura os custos do tratamento e os relaciona a uma unidade não monetária, o QALY (HUNINK e GLASZIOU, 2001). A avaliação da relação custo-utilidade levou em consideração a probabilidade do surgimento de mudanças nos desfechos de interesse (entre eles resposta virológica, soroconversão e eventos adversos), apresentadas nos trabalhos selecionados na revisão sistemática.

A relação custo-utilidade incremental (ICER) foi avaliada para se comparar as alternativas que se apresentaram mais caras e mais efetivas que as demais. Foi calculada pela diferença entre os custos das alternativas, dividida pela diferença entre seus desfechos; o resultado é quanto custa para se atingir uma unidade adicional de benefício medido (QALY). Quanto menor a diferença no benefício e maior a diferença nos custos, maior o custo incremental, logo menos interessante a alternativa (menos eficiente).

4.8. CUSTOS

Para avaliação dos custos de cada tratamento foi utilizada a perspectiva do SUS, que engloba apenas os custos diretos, assumidos pelo sistema de saúde em decorrência de assistência e promoção à saúde. Estes custos foram obtidos no CEMEPAR (Centro de Medicamentos do Paraná), que tem suas atividades estruturadas no ciclo da Assistência Farmacêutica: programação, encaminhamento da aquisição, recebimento, armazenamento e distribuição dos medicamentos integrantes do elenco do CEAF às Regionais de Saúde (RS) da SESA/PR. Foram utilizados os custos das remessas de medicamentos recebidos em 2011, que foram adquiridos por meio de processos centralizados no Ministério da Saúde. Com os custos das remessas de 2011 foi feita uma média ponderada, sendo que os valores máximos e mínimos foram utilizados nas análises de sensibilidade.

Os preços de procedimentos (exames, consultas, internamentos, cirurgias, etc.) foram consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br>).

Para o custo da LdT, foi utilizado o Preço Máximo de Fábrica (PMF), encontrado na Revista da Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico – ABC Farma, da edição de agosto de 2011 .

A quantidade de medicamentos e procedimentos utilizada anualmente foi calculada baseada nas recomendações descritas no PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (BRASIL, 2009b) para cada estado de saúde. Consultas a hepatologistas e profissionais da saúde atuantes na área também foram realizadas nessa etapa.

4.9. TAXA DE DESCONTO

Quando o horizonte temporal do estudo é superior a um ano, tanto os custos como resultados em saúde que ocorrem no futuro devem ser descontados pelo seu valor no presente. Baseando-se nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009b), a taxa de desconto utilizada no estudo foi de 5%, tanto para os valores de custo quanto para os valores de efetividade.

4.10. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

As incertezas foram minimizadas com análises de sensibilidade, que foram realizadas de forma univariada, variando os parâmetros de custo e efetividade para mais e para menos. Para avaliar a robustez do método e diminuir as incertezas, realizaram-se quatro tipos de análises:

- a) Variação do peso dos pacientes utilizando PEGIFN 2b de 70 kg para 60kg, pois pacientes com 70kg utilizam doses de 105 mcg (uma ampola de 120 mcg) e pacientes com 60 kg utilizam doses de 90mcg (uma ampola de 100 mcg);
- b) Nos estados de saúde “sem resposta ao tratamento” e “resistência viral”, associou-se o ETV ao invés do TDF, conforme PCDT para o tratamento da hepatite B crônica e coinfeções;
- c) Variou-se a utilidade dos tratamentos conforme dados encontrados na literatura;
- d) Variou-se o custo de cada tratamento conforme os custos obtidos do CEMEPAR, que foram relativos às remessas dos medicamentos recebidos no ano de 2011. Os preços mínimos e máximos pagos para cada medicamento foram utilizados para análises de sensibilidade.
- e) Variou-se as taxas de desconto entre 0 e 10%.
- f) Variou-se as probabilidades de transição entre os estados de saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. REVISÃO SISTEMÁTICA DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DOS TRATAMENTOS

Na primeira etapa da revisão sistemática foram encontrados 1174 artigos nas bases de dados (Tabela 1), publicados entre 2000 e julho de 2011. Conforme a Figura 6, um total de 100 estudos foram lidos na íntegra e 29 estudos clínicos randomizados foram incluídos, alguns com dados extraídos para duas comparações diferentes, outros com dados extraídos apenas para um medicamento, pois eram comparados ao placebo ou à combinação de medicamentos. Os artigos que foram excluídos após a sua leitura na íntegra, estão descritos no Anexo 2. A avaliação da qualidade dos estudos incluídos utilizando a tabela de Jadad está descrita no Anexo 3, onde também estão tabeladas as comparações encontradas em cada estudo.

Tabela 1 Número de estudos por base de dados encontrados na revisão sistemática

	Adefovir	Entecavir	Interferon- α^*	Lamivudina	Telbivudina	Tenofovir
PUBMED/MEDLINE	65	34	419	333	9	11
LILACS	0	1	28	13	0	0
SCIELO	0	1	26	9	0	0
IPA	15	11	22	30	0	0
COCHRANE	15	7	94	30	0	1
TOTAL	95	54	589	415	9	12

* peguilado ou convencional

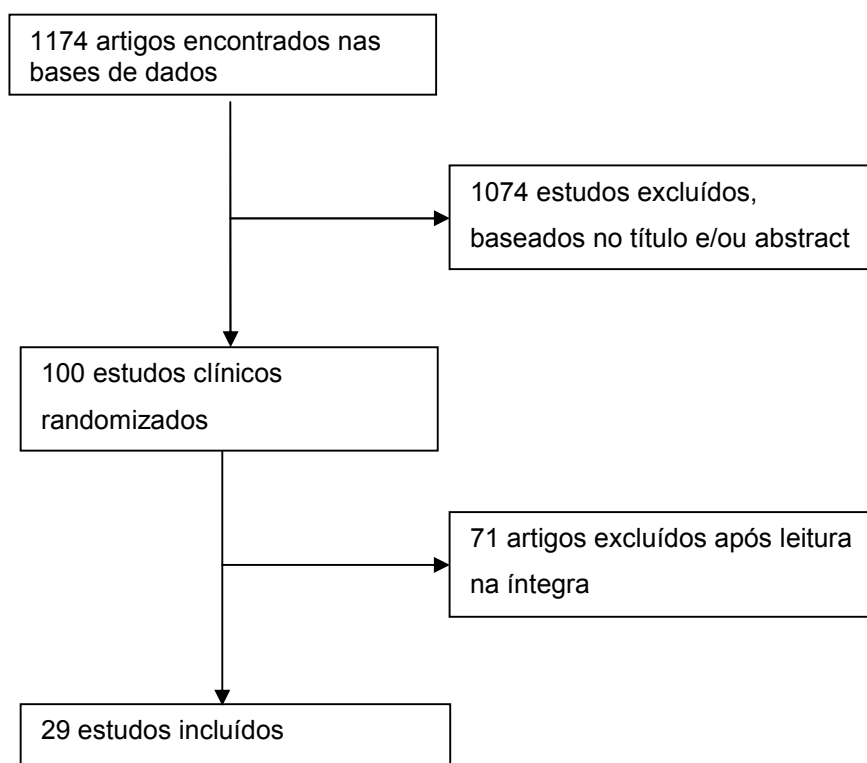


Figura 6 Diagrama da revisão sistemática dos artigos encontrados nas bases de dados.

5.1.1. Revisão sistemática do entecavir

Seis estudos clínicos que avaliam a eficácia e segurança do uso do ETV em pacientes com hepatite B crônica foram incluídos. Segue uma breve descrição dos estudos, sendo que os valores basais dos pacientes incluídos nos estudos estão descritos na Tabela 2. Os dados de eficácia e segurança extraídos dos estudos encontram-se na Tabela 3 e na Tabela 4, respectivamente.

Pacientes que nunca receberam análogos nucleosídeos e HBeAg e HBsAg positivos foram incluídos no estudo duplo-cego randomizado de Chang 2006 (CHANG, GISH *et al.*, 2006), que foi realizado em 137 centros de cinco continentes. Participaram do estudo pacientes com função hepática compensada, valores de DNA VHB acima de 3 mEq/mL e ALT de 1,3 a 10 vezes acima do limite normal. A

maioria era de origem asiática (57%) e brancos (39%), com predominância dos genótipos A, B e C.

Em um estudo multicêntrico duplo-cego randomizado (GISH, LOK *et al.*, 2007), realizado em pacientes HBeAg e HBsAg positivos que nunca receberam análogos nucleosídeos, foram incluídos pacientes com valores de DNA VHB acima de 300 cópias/mL e ALT acima de 1,0 vez o limite normal.

Lai e colaboradores (LAI, ROSMAWATI *et al.*, 2002) realizaram um estudo randomizado duplo-cego em pacientes HBeAg positivos com função hepática compensada, carga viral acima de 40 mEq/mL e ALT até 10 vezes acima do nível normal. O estudo incluiu 39 centros de 15 países, sendo que 56% dos pacientes incluídos eram de origem asiática e 35% caucasianos.

Outro estudo realizado por Lai, em 2006 (LAI, GANE *et al.*, 2007), incluiu pacientes HBeAg e HBsAg positivos que nunca receberam tratamento com análogos nucleosídeos. 146 centros de 5 continentes participaram do estudo, sendo 30% dos pacientes brancos e 39% de origem asiática. Os pacientes tinham o genótipo viral D (45%), B (16%), C (16%) ou A (10%). Para participarem do estudo, os pacientes deveriam ter DNA VHB acima de 0,7 mEq/mL e ALT 1,25 vezes acima do normal.

Leung e colaboradores (LEUNG, PENG *et al.*, 2009) realizaram um estudo em oito países com pacientes HBeAg positivos que nunca receberam análogos nucleosídeos. Pacientes incluídos tinham a função hepática compensada, carga viral acima de 10^8 cópias/mL e ALT de 1,3 a 10 vezes acima do limite normal. A maioria dos pacientes incluídos (89%) era de origem asiática.

O ensaio clínico realizado por Zheng em 2010 (ZHENG, SHI *et al.*, 2010) incluiu pacientes HBeAg positivos com função hepática compensada que nunca receberam nucleosídeos anteriormente. Os valores mínimos de DNA VHB eram 10^6 cópias/mL e ALT pelo menos o dobro do valor normal.

Tabela 2 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática do entecavir.

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Chang, 2006	A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B.	354	ETV 0,5mg/d	100	52 semanas	23	35	140,5	9,62
		355	LAM 100mg/d			26	35	146,3	9,69
Gish, 2007	Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B.	354	ETV 0,5mg/d	100	52 a 96 semanas	23	35	140,5	9,62
		355	LAM 100mg/d			26	35	146,3	9,69
Lai, 2006	Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.	325	ETV 0.5mg/d	0	48 semanas	24	44	141	7,6
		313	LAM 100mg/d			25	44	143	7,6
Lai, 2002	Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection.	54	ETV 0,01mg/d	81	24 semanas	24	34	61,5	8,1
		36	ETV 0,1mg/d	86		31	30	60,5	7,9
		46	ETV 0,5mg/d	78		35	30	80	8,1
		41	LAM 100mg/d	80		15	29	65	8
Leung, 2009	Early Hepatitis B Virus DNA Reduction in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients with Chronic Hepatitis B: A Randomized International Study of Entecavir versus Adefovir	37	ETV 0,5mg/d	100	48 semanas	39	37	110,6	10,26
		32	ADF 10mg/d			34	32	172,3	9,88

Tabela 2 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática do entecavir.

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Zheng, 2010	A 24-Week, Parallel-Group, Open-Label, Randomized Clinical Trial Comparing the Early Antiviral Efficacy of Telbivudine and Entecavir in the Treatment of Hepatitis B e antigen-Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection in Adult Chinese Patients	66	ETV 0,5mg/d	100	24 semanas	36	33	160,3 (89,8)	7,51
		65	LdT 600mg/d	100		25	31	167,3 (100,4)	7,45

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno “e” do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; ETV = entecavir; LAM = lamivudina; ADF = adefovir; LdT = telbivudina.

Tabela 3 Extração dos dados de eficácia dos estudos do entecavir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Chang, 2006	A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B.	ETV 0,5mg/d		-6,9 (2)		236			242			74	
		LAM 100mg/d		-5,4 (2,6)		129			213			64	
Gish, 2007	Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B.	ETV 0,5mg/d					284			307			110
		LAM 100mg/d					137			280			92
Lai, 2006	Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.	ETV 0.5mg/d		-5 (1,7)		293			253				
		LAM 100mg/d		-4,5 (7,9)		225			222				
Lai, 2002	Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection.	ETV 0,01mg/d			1			15			0		
		ETV 0,1mg/d			9			15			2		
		ETV 0,5mg/d			11			20			0		
		LAM 100mg/d			7			13			1		
Leung, 2009	Early Hepatitis B Virus DNA Reduction in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients with Chronic Hepatitis B: A Randomized International Study of Entecavir Versus Adefovir	ETV 0,05mg/d	-6,97 (0,27)	-7,28 (0,33)	15	19			25			5	
		ADF 10mg/d	-4,84 (0,35)	-5,04 (0,46)	4	6			20			7	

Tabela 3 Extração dos dados de eficácia dos estudos do entecavir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Zheng, 2010	A 24-Week, Parallel-Group, Open-Label, Randomized Clinical Trial Comparing the Early Antiviral Efficacy of Telbivudine and Entecavir in the Treatment of Hepatitis B e antigen-Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection in Adult Chinese Patients	ETV 0,5mg/d	-5,80 (2,16)		38			49			9		
		LdT 600mg/d	-6,0 (2,07)		44			51			16		

DNA VHB = DNA do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = antígeno "e" do vírus da hepatite B; ETV = entecavir; LAM = lamivudina; ADF = adefovir; LdT = telbivudina. n = número de pacientes.

* Valores indetectáveis realizado através da reação em cadeia da polimerase.

Tabela 4 Dados de segurança extraídos dos estudos do entecavir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes* (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Chang, 2006	A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B.	ETV 0,5mg/d	3	1	306	27	0		2
		LAM 100mg/d	40	9	297	30	2		18
Gish, 2007	Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B.	ETV 0,5mg/d		1	308**	28**	2**		
		LAM 100mg/d		9	298**	28**	4**		
Lai, 2006	Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.	ETV 0.5mg/d		6	246	21	2		
		LAM 100mg/d		9	248	24	0		
Lai, 2002	Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection.	ETV 0,01mg/d		1	38				
		ETV 0,1mg/d		2	25				
		ETV 0,5mg/d		0	30				
		LAM 100mg/d		1	30				
Leung, 2009	Early Hepatitis B Virus DNA Reduction in Hepatitis B e Antigen-Positive Patients with Chronic Hepatitis B: A Randomized International Study of Entecavir Versus Adefovir	ETV 0,05mg/d			28	1	0		
		ADF 10mg/d			27	3	0		

Tabela 4 Dados de segurança extraídos dos estudos do entecavir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes* (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Zheng, 2010	A 24-Week, Parallel-Group, Open-Label, Randomized Clinical Trial Comparing the Early Antiviral Efficacy of Telbivudine and Entecavir in the Treatment of Hepatitis B e antigen–Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection in Adult Chinese Patients	ETV 0,5mg/d		0		0			
		LdT 600mg/d		0		0			

* nenhuma morte foi relacionada à terapia. ** após 96 semanas de tratamento.

5.1.2. Revisão sistemática do tenofovir

Marcellin e colaboradores (MARCELLIN, HEATHCOTE *et al.*, 2008), realizaram um estudo duplo-cego em pacientes HBeAg positivos (estudo 103) e negativos (estudo 102). 106 centros distribuídos em três continentes participaram do estudo. Os pacientes eram HBsAg positivos e tinham função hepática compensada, além de valores de DNA VHB acima de 10^5 cópias/mL e ALT de uma a dez vezes acima do limite normal. 59% dos pacientes eram brancos e 29% asiáticos. A maioria dos pacientes possuía o vírus com genótipo D (51%). Na Tabela 5 estão descritos os dados basais dos pacientes incluídos. Dados de eficácia e segurança extraídos dos estudos estão descritos respectivamente na Tabela 6 e na Tabela 7.

Tabela 5 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática do tenofovir

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Marcellin, 2008	Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. (Study 102)	125	ADF 10mg/d	0	48 semanas	22	43	163,6	6,98
		250	TDF 300mg/d			23	44	127,5	6,86
Marcellin, 2008	Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. (Study 103)	90	ADF 10mg/d	100	48 semanas	29	34	155	8,88
		176	TDF 300mg/d			32	34	142	8,64

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno “e” do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; ADF = adefovir dipivoxil; TDF = tenofovir disoproxil fumarato.

Tabela 6 Extração dos dados de eficácia dos estudos do tenofovir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão) - 48 semanas	DNA VHB indetectável*	Normalização da ALT	Soroconversão HBeAg
				(48 semanas) (N)	(48 semanas) (N)	(48 semanas) (N)
Marcellin, 2008	Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. (Study 102)	ADF 10mg/d	5,97	79/117	91/118	-
		TDF 300mg/d	6,33	233/241	180/236	-
Marcellin, 2008	Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. (Study 103)	ADF 10mg/d	2,03	12/84	49/90	14/80
		TDF 300mg/d	4,4	133/160	115/169	32/153

N= número de pacientes; DNA VHB = DNA do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; HBeAg = antígeno "e" do vírus da hepatite B; ADF = adefovir dipivoxil; TDF = tenofovir disoproxil fumarato. * Valores indetectáveis realizado através da reação em cadeia da polimerase.

Tabela 7 Dados de segurança extraídos dos estudos do tenofovir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Marcellin, 2008	Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. (Studies 102 and 103)	ADF 10mg/d		3	158	14	0	4	
		TDF 300mg/d	0	5	317	27	0		10

N= número de pacientes; ADF = adefovir dipivoxil; TDF = tenofovir disoproxil fumarato.

5.1.3. Revisão sistemática da telbivudina

O ensaio clínico realizado por Chan et al. Em 2007 (CHAN, HEATHCOTE *et al.*, 2007) foi realizado em pacientes HBsAg e HBeAg positivos, que nunca receberam análogos nucleosídeos previamente. O estudo foi realizado em nove países em pacientes com função hepática compensada com carga viral acima de 10^6 cópias/mL e ALT entre 1,3 e 10 vezes acima do limite normal.

Pacientes HBsAg positivos e HBeAg positivos e negativos participaram do estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado de Hou et al. (HOU, YIN *et al.*, 2008). A carga viral mínima era de 10^6 cópias/mL e ALT 1,3 a 10 vezes acima do limite normal. A maioria dos pacientes possuía o vírus do genótipo C (42%) ou D (26%).

Lai e colaboradores (LAI, GANE *et al.*, 2007) realizaram um estudo controlado, randomizado e duplo-cego em pacientes HBeAg positivos e negativos em 112 centros distribuídos por 20 países. Pacientes incluídos tinham função hepática compensada e DNA VHB acima de 10^6 cópias/mL e ALT entre 1,3 e 10 vezes acima do limite normal. A maioria dos pacientes (54%) era de origem chinesa e com o vírus genótipo C (50%).

Um estudo (LIAW, GANE *et al.*, 2009) prospectivo, randomizado, duplo-cego foi realizado em pacientes HBeAg positivos e negativos com função hepática compensada. Os valores mínimos de DNA VHB era de 10^6 cópias/mL e ALT entre 1,3 a 10 vezes acima do valor normal.

Dados basais dos pacientes incluídos nesses quatro estudos estão descritos na Tabela 8, enquanto que dados de eficácia e segurança extraídos dos estudos encontram-se na Tabela 9 e na Tabela 10, respectivamente.

Tabela 8 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática da telbivudina

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade media (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Liaw, 2009	2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B	458	LdT 600mg/d	100	104 semanas	27	32	146,2	9,5
		463	LAM 100mg/d			24	33	158,9	9,5
		222	LdT 600mg/d	0		22	43	137,0	7,7
		224	LAM 100mg/d			21	43	143,7	7,4
Lai, 2007	Telbivudine versus Lamivudine in Patients	458	LdT 600mg/d	100	52 semanas	27	32	146,2	9,5
		463	LAM 100mg/d			24	33	158,9	9,5
		222	LdT 600mg/d	0		22	43	137,0	7,7
		224	LAM 100mg/d			21	43	143,7	7,4
Hou, 2008	Telbivudine Versus Lamivudine in Chinese Patients	147	LdT 600mg/d	100	52 semanas	20	28	156	9,3
		143	LAM 100mg/d			25	29	157	9,7
		20	LdT 600mg/d	0		15	38	162	7,8
		22	LAM 100mg/d			14	36	177	7,6
Chan, 2007	Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial.	45	LdT 600mg/d	100	52 semanas	22	41	183	9,57
		44	ADF 10mg/d			9	40	199	9,98

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno “e” do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; LdT = telbivudina; LAM = lamivudina; ADF = adefovir dipivoxil.

Tabela 9 Extração dos dados de eficácia dos estudos incluídos na revisão sistemática da telbivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Liaw, 2009	2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B	LdT 600mg/d					257			375			136
		LAM 100mg/d					178			380			114
		LdT 600mg/d											
		LAM 100mg/d											
Lai, 2007	Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B	LdT 600mg/d		-6.45		275			353			103	
		LAM 100mg/d		-5.54		187			347			99	
		LdT 600mg/d		-5.23		196			165				
		LAM 100mg/d		-4.40		160			178				
Hou, 2008	Telbivudine Versus Lamivudine in Chinese Patients	LdT 600mg/d		-6.3		98			128			37	
		LAM 100mg/d		-5.5		54			107			26	
		LdT 600mg/d		-5.5		17			20				
		LAM 100mg/d		-4.8		17			17				
Chan, 2007	Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial.	LdT 600mg/d		-6.56		27			35			13	
		ADF 10mg/d		-5.99		18			37			8	

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno "e" do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase LdT = telbivudina; LAM = lamivudina; ADF = adefovir dipivoxil. * Valores indetectáveis realizado através da reação em cadeia da polimerase.

Tabela 10 Dados de segurança extraídos dos estudos da telbivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Liaw, 2009	2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B	LdT 600mg/d	0	5	5*				
		LAM 100mg/d	2	10	10*				
		LdT 600mg/d		1					
		LAM 100mg/d		1					
Lai, 2007	Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B	LdT 600mg/d			73*	18*		23	27
		LAM 100mg/d			69*	33*		51	71
		LdT 600mg/d						5	5
		LAM 100mg/d						24	28
Hou, 2008	Telbivudine Versus Lamivudine in Chinese Patients	LdT 600mg/d			95*			11	11
		LAM 100mg/d			82*			21	25
		LdT 600mg/d							
		LAM 100mg/d							

Tabela 10 Dados de segurança extraídos dos estudos da telbivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Chan, 2007	Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial.	LdT 600mg/d		0		0	0	3	
		ADF 10mg/d		0		0	0		

N= número de pacientes; LdT = Telbivudina. LAM= Lamivudina. N = número de pacientes. * em ambos os grupos (HBeAg positivos e negativos).

5.1.4. Revisão sistemática do adefovir

Na Tabela 11, encontramos os valores basais dos pacientes descritos nos estudos incluídos. Três dos estudos incluídos foram descritos previamente: Leung, 2009 (entecavir vs. Adefovir), Chan, 2007 (telbivudina vs. Adefovir) e Marcellin, 2008 (tenofovir vs. Adefovir).

Na Tabela 12 e na Tabela 13, estão descritos respectivamente os valores de eficácia e segurança extraídos dos artigos. A qualidade dos estudos avaliada pela escala de Jadad encontra-se no Anexo 3.

O estudo de Marcellin, 2003 (MARCELLIN, CHANG *et al.*, 2003), foi realizado em pacientes HBeAg positivos em 78 centros distribuídos por 4 continentes, sendo 59% dos pacientes asiáticos e 36% brancos. Dentre os critérios de inclusão, pacientes HBsAg positivos por pelo menos seis meses, com doença hepática compensada, DNA VHB acima de 10^6 cópias por mL e valores de ALT de 1,2 a 10 vezes acima do limite normal.

O artigo de Hadziyannis, 2003 (HADZIYANNIS, TASSOPOULOS *et al.*, 2003), descreve o estudo realizado em pacientes HBeAg negativos e HBsAg positivos por pelo menos seis meses, realizado em 32 centros em quatro continentes. Pacientes incluídos tinham doença hepática compensada, DNA VHB acima de 10^5 cópias/mL e ALT entre 1,5 a 15 vezes acima do limite normal. Dentre os pacientes, 66% eram brancos e 30% asiáticos.

O estudo multicêntrico de Piccolo e colaboradores (PICCOLO, LENCI *et al.*, 2009) foi realizado em pacientes HBeAg negativos com valores de ALT acima do limite normal e DNA VHB acima de 2000 UI/mL.

Sung, 2008 e colaboradores (SUNG, LAI *et al.*, 2008), realizaram um estudo em pacientes HBsAg e HBeAg positivos por seis meses, com DNA VHB acima de 10^6 cópias/mL e valores de ALT acima de 1,2 vezes do limite normal. Pacientes de três continentes, sendo 22 centros, participaram do estudo. 34% eram brancos e 64% asiáticos.

Tabela 11 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática do adefovir

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Hadziyannis, 2003	Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	123	ADF 10mg/d	0	48 semanas	17	46	143,5	6,9
		61	Placebo			18	45	149,9	6,9
Marcellin, 2003	Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B	171	ADF 10mg/d	100	48 semanas	24	34	139	8,25
		173	ADF 30mg/d			25	34	129	8,22
		167	Placebo			29	37	139	8,12
Piccolo, 2009	A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	30	PEGIFN α -2 ^a 180mcg/sem + ADF 10mg/d	0	48 semanas	27	48,3		5,87
		30	PEGIFN α -2 ^a 180mcg/sem			40	45,9		5,4
Sung, 2008	Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B.	57	LAM 100mg/d	95	52 a 104 semanas	26	36		9,17
		54	LAM 100mg/d + ADF 10mg/d	96		17	33		8,86

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno “e” do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; LAM = lamivudina; ADF = adefovir dipivoxil; PEGIFN α = interferon alfa peguillado.

* mediana

Tabela 12 Extração dos dados de eficácia dos estudos do adefovir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Hadziyannis , 2003	Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	ADF 10mg		3,91		63			84/116				
		Placebo		1,35		0			17/59				
Marcellin, 2003	Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B	ADF 10mg		-3,57 (1,64)		36			81/168			12	
		ADF 30mg		-4,45 (1,62)		67			93/169			14	
		Placebo		-0,98 (1,32)		0			26/164			16	
Piccolo, 2009	A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	PEGIFNα-2 ^a 180mcg/sem + ADF 10mg			22	20		10	17				
		PEGIFNα-2 ^a 180mcg/sem			10	11		8	10				
Sung, 2008	Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B.	LAM 100mg		-4,80 (8-0,1)		26/56	8/56**		39/56	19/56**		9/54	11/54**
		LAM 100mg + ADF 10mg		-5,41 (7,7-0,5)		21/53*	14/53**		24/51	23/51**		5/52	7/52**

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno "e" do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; LdT = telbivudina; LAM = lamivudina; ADF = adefovir dipivoxil. N = número de pacientes. * Valores indetectáveis realizado através da reação em cadeia da polimerase. ** após 104 semanas.

Tabela 13 Dados de segurança extraídos dos estudos do adefovir

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Hadziyannis, 2003	Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	ADF 10mg		1	94	4			
		Placebo		0	95	4			
Marcellin, 2003	Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B	ADF 10mg		3					
		ADF 30mg		5					
		Placebo		2					
Sung, 2008	Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B.	LAM 100mg	1/57	1/57	51				24/55
		LAM 100mg + ADF 10mg	1/54	0/54	52				10/53
Piccolo, 2009	A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	PEGIFNα-2 ^a 180mcg/sem + ADF 10mg		4		2			2/26
		PEGIFNα-2 ^a 180mcg/sés		4		3			4/24

N= número de pacientes; LdT = telbivudina; LAM = lamivudina; ADF = adefovir dipivoxil

5.1.5. Revisão sistemática da lamivudina

Dos estudos incluídos, quatro compararam a LAM ao ETV (LAI, ROSMAWATI *et al.*, 2002; CHANG, GISH *et al.*, 2005; CHANG, GISH *et al.*, 2006; LAI, SHOUVAL *et al.*, 2006), quatro compararam LAM à LdT (LAI, LEUNG *et al.*, 2005; LAI, GANE *et al.*, 2007; HOU, YIN *et al.*, 2008; LIAW, GANE *et al.*, 2009), e outro comparou a LAM ao ADF (PETERS, HANN HW *et al.*, 2004; SUNG, LAI *et al.*, 2008), sendo que estes nove estudos já foram descritos previamente. Os outros 12 estudos estão brevemente descritos abaixo, sendo que dados basais dos pacientes incluídos encontram-se na Tabela 14.

Seis ensaios clínicos randomizados foram realizados em pacientes HBsAg e HBeAg positivos e função hepática descompensada. O estudo de Ayaz (AYAZ, CELEN *et al.*, 2006) inclui pacientes com presença de DNA VHB e evidência de hepatite crônica verificada na biópsia hepática, sendo os valores de ALT pelo menos 1,5 vezes acima dos limites normais. Barbaro e colaboradores (BARBARO, ZECHINI *et al.*, 2001), em 2001, incluíram pacientes com DNA VHB acima de 5 pg/mL e ALT aumentada de 1,3 a 10 vezes. Já o estudo de Janssen (JANSSEN, VAN ZONNEVELD *et al.*, 2005) foi realizado em 15 países (3 continentes) sendo que a maioria dos pacientes (73%) eram brancos e com o vírus genótipo A ou D (33 e 38% respectivamente). Para serem incluídos no estudo, pacientes deveriam ter acima de 200.000 cópias/mL do VHB e ALT aumentada duas vezes. O estudo de Lau, 2005 (LAU, PIRATVISUTH *et al.*, 2005), foi realizado em 16 países distribuídos em 4 continentes. Indivíduos incluídos possuíam carga viral acima de 500.000 cópias/mL e ALT uma a dez vezes acima dos limites normais. 86% dos pacientes eram de origem asiática e 58% do genótipo C. O estudo de

Chan, 2005 (CHAN, LEUNG *et al.*, 2005), foi realizado na China e incluiu principalmente pacientes com o vírus genótipo C (63%), com carga viral acima de 300 mil cópias por mL e valores de ALT de 1,3 a 5 vezes acima do normal. Por último, o estudo de Yalcin *et al.*, em 2003 (YALCIN, DEGERTEKIN *et al.*, 2003), incluiu pacientes DNA VHB positivos com ALT de 1,5 a dez vezes acima do limite normal.

Seis estudos randomizados incluídos na revisão sistemática da LAM compararam terapias em pacientes HBsAg positivos e HBeAg negativos, com função hepática compensada. O estudo duplo-cego de Chan e colaboradores, em 2007 (CHAN, WANG *et al.*, 2007), incluiu oito centros na China, sendo que foram incluídos indivíduos com DNA VHB detectável e ALT aumentada. O estudo de Kaymakoglu, também de 2007 (KAYMAKOGLU, OGUZ *et al.*, 2007), incluiu pacientes com DNA VHB detectável e ALT pelo menos acima de 1,3 vezes o limite normal. Em 2004, Marcellin *et al.* (MARCELLIN, LAU *et al.*, 2004) realizaram um ensaio randomizado multicêntrico, em 13 países, onde 61% dos pacientes eram asiáticos e 37% brancos. Foram incluídos pacientes com carga viral acima de 10^5 cópias/mL e ALT de uma a dez vezes acima do limite. Os mesmos critérios de inclusão foram utilizados no estudo randomizado de Papadopoulos, em 2009 (PAPADOPOULOS, CHRYSAGIS *et al.*, 2009), realizado na Grécia. O estudo de Yurdaydin (2005) (YURDAYDIN, BOZKAYA *et al.*, 2005) incluiu pacientes anti-HBe positivos e HBeAg negativos, com carga viral detectável e ALT acima dos níveis normais. Economou e colaboradores (ECONOMOU, MANOLAKOPOULOS *et al.*, 2005) realizaram um estudo multicêntrico randomizado em pacientes com função hepática compensada e valores de DNA VHB acima de 10^5 cópias/mL. Além disso, pacientes tinham valores de ALT pelo menos 1,5 vezes acima do limite normal.

Os dados de eficácia e segurança dos estudos descritos encontram-se na Tabela 15 e na Tabela 16.

Tabela 14 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Ayaz 2006	Comparison of lamivudine and alpha-interferon combination with alpha-interferon alone in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B	33	IFN-2a 9MU 3 doses semanais + LAM 100mg/d	100	12 meses	23	31,6	124	314,2*
		35	IFN-2a 9MU 3 doses semanais			37	28,4	128	291,2*
Barbaro, 2001	Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial	76	IFN- α -2b 9MU 3 doses semanais + LAM 100mg/d	100	52 semanas	16	42**	170**	166* **
		75	LAM 100mg/d			19	40**	165**	161* **
Chan, 2005	A Randomized, Controlled Trial of Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Comparing Pegylated Interferon- 2b and Lamivudine with Lamivudine Alone	50	PEGIFN- α -2b 1,5ug/kg + LAM 100mg	100	48 semanas	38	32	144 (48-1179)	8.04
		50	LAM 100mg/d			28	34	119 (36-461)	7,67
Chan, 2007	Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial.	89	LAM 100mg/d	6%	24 meses	16	39		5,7
		47	placebo	6%		17	39		5,6
Economou, 2005	Interferon- α plus lamivudine vs lamivudine reduces breakthroughs, but does not affect sustained response in HBeAg negative chronic hepatitis B	24	IFN- α -2b 5 UM 3x/sem +LAM 100mg	0	24 meses	37	53	79**	6,1**
		26	LAM 100mg/d			31	58	59**	5,9**

Tabela 14 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Janssen, 2005	Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial	130	PEGIFN- α -2b 100ucg/sem + LAM 100mg/d***	100	52 semanas		34		9,1
		136	PEGIFN- α -2b 100ucg/sem + placebo***				36		9,1
Kaymakoglu, 2007	Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative	19	PEGIFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem	0	48 semanas	31	42,6	130,4 (45)	182,3*
		29	PEGIFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem + LAM 100mg/d			31	43	161,5 (127,4)	209,6*
Lau, 2005	Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B	272	LAM 100mg/d	100	48 semanas	21	31,6	102,3	10,1
		271	PEGIFN- α -2 ^a 180ucg/sem + placebo			21	32,5	114,6	9,9
		201	PEGIFN- α -2 ^a 180ucg/sem + LAM 100mg/d			23	31,7	114,9	10,1
Marcellin, 2004	Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B	177	PEGIFN- α -2 ^a 180ucg/sem + placebo	0	48 semanas	15	40	94,4	7,14
		179	PEGIFN- α -2 ^a 180ucg/sem + LAM 100mg/d			18	41	90,8	7,35

Tabela 14 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Papadopoulos, 2009	Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized study.	181	LAM 100mg/d	0	48 semanas	14	40	105,7	7,24
		35	PEGIFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem			14	46,3	96,5	6,16
		88	PEGIFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem + LAM 100mg/d			26	46,7	135,7	5,78
Yalcin, 2003	Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B	33	IFN- α -2b 10MU em 3 doses semanais + LAM 100mg/d	100	12 meses	33	25	163,2	3,38
		16	IFN- α -2b 10MU em 3 doses semanais			25	26,2	143,6	3,10
Yurdaydin, 2005	Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment for HBeAg (-) chronic hepatitis B	39	LAM 100mg	0	12 meses	28	43,1	121,8	273,1* **
		39	LAM 100mg durante 2 meses seguido de LAM 100mg + IFN- α -2 ^a 9MU 3x/sem			26	41,1	123,9	371,6* **

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno "e" do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; LAM = lamivudina; IFN α = interferon alfa; PEGIFN α = interferon alfa peguilaado. *pg/ml. ** mediana. *** a dose do IFN foi reduzida a 50ucg após a semana 32.

Tabela 15 Extração dos dados de eficácia dos estudos da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Ayaz 2006	Comparison of lamivudine and alpha-interferon combination with alpha-interferon alone in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B	IFN-2 ^a 9MU 3 doses semanais + LAM 100mg/d					28	13	20			4	
		IFN-2 ^a 9MU 3 doses semanais					26	9	17			4	
Barbaro, 2001	Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial	IFN-α-2b 9MU 3 doses semanais + LAM 100mg/d							28			25	
		LAM 100mg/d							17			11	
Chan, 2005	A Randomized, Controlled Trial of Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Comparing Pegylated Interferon- 2b and Lamivudine with Lamivudine Alone	PEGIFN-α-2b 1,5ug/kg + LAM 200mg				5						45	
		LAM 100mg/d				2						39	
Chan, 2007	Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial.	LAM 100mg/d					23*			24*			
		placebo					3**			17**			

Tabela 15 Extração dos dados de eficácia dos estudos da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Economou, 2005	Interferon- α plus lamivudine vs lamivudine reduces breakthroughs, but does not affect sustained response in HBeAg negative chronic hepatitis B	IFN- α -2b 5 UM 3x/sem + LAM 100mg				21							
		LAM 100mg/d				20							
Janssen, 2005	Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial	PEG-IFN- α -2b 100ucg/sem + LAM 100mg/d***				43			66			33	
		PEG-IFN- α -2b 100ucg/sem + placebo***				13			46			30	
Kaymakoglu, 2007	Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative	PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem				23			19				
		PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem + LAM 100mg/d				12			10				
Lau, 2005	Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B	LAM 100mg/d		-4,5		68			105			72	
		PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + placebo		-7,2		186			126			64	
		PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + LAM 100mg/d		-5,8		108			168			55	

Tabela 15 Extração dos dados de eficácia dos estudos da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Marcellin, 2004	Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B	PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + placebo		-4,1		112			67				
		PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + LAM 100mg/d		-5,0		156			87				
		LAM 100mg/d		-4,2		133			132				
Papadopoulos, 2009	Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized study.	PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem				73							
		PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem + LAM 100mg/d				24							
Yalcin, 2003	Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B	IFN- α -2b 10MU em 3 doses semanais + LAM 100mg/d			32	33	15	18	28	16	18	22	18
		IFN- α -2b 10MU em 3 doses semanais			6	9	3	5	11	3	5	7	3

Tabela 15 Extração dos dados de eficácia dos estudos da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão)		DNA VHB indetectável* (N)			Normalização da ALT (N)			Soroconversão HBeAg (N)		
			24 sem	48 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem	24 sem	48 sem	96 sem
Yurdaydin, 2005	Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment for HBeAg (-) chronic hepatitis B	LAM 100mg				35			26				
		LAM 100mg durante 2 meses seguido de LAM 100mg + IFN-alpha-2 ^a 9MU 3x/sem				36			20				

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno "e" do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; LAM = lamivudina; IFN α = interferon alfa; PEGIFN α = interferon alfa peguilado.

* Valores indetectáveis realizado através da reação em cadeia da polimerase.

* 24 meses.

Tabela 16 Dados de segurança extraídos dos estudos da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Ayaz 2006	Comparison of lamivudine and alpha-interferon combination with alpha-interferon alone in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B	IFN-2 ^a 9MU 3 doses semanais + LAM 100mg/d		2					
		IFN-2 ^a 9MU 3 doses semanais		2					
Barbaro, 2001	Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial	IFN-α-2b 9MU 3 doses semanais + LAM 100mg/d		3			0		3
		LAM 100mg/d		4			0		2
Chan, 2005	A Randomized, Controlled Trial of Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Comparing Pegylated Interferon- 2b and Lamivudine with Lamivudine Alone	PEGIFN-α-2b 1,5ug/kg + LAM 200mg				4	0	10	
		LAM 100mg/d				0	0	19	
Chan, 2007	Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial.	LAM 100mg/d				13/89		16/70*	
		placebo				6/47		22/70** 1/35	

Tabela 16 Dados de segurança extraídos dos estudos da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Economou, 2005	Interferon- α plus lamivudine vs lamivudine reduces breakthroughs, but does not affect sustained response in HBeAg negative chronic hepatitis B	IFN- α -2b 5 UM 3x/sem +LAM 100mg		3			0		
		LAM 100mg/d		0			0		
Janssen, 2005	Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg- positive chronic hepatitis B: a randomized trial	PEG-IFN- α -2b 100ucg/sem + LAM 100mg/d		12				14	
		PEG-IFN- α -2b 100ucg/sem + placebo		11					
Kaymakoglu , 2007	Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative	PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem		0		0			
		PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem + LAM 100mg/d		0		0			
Lau, 2005	Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B	LAM 100mg/d		2	152	5	0		
		PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + placebo		8	240	12	0		
		PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + LAM 100mg/d		12	240	16	3		

Tabela 16 Dados de segurança extraídos dos estudos da lamivudina

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (N)	Eventos adversos sérios (N)	Mortes (N)	Resistência viral (N)	Avanço viral (N)
			Por falta de resposta (N)	Por eventos adversos (N)					
Marcellin, 2004	Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B	PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + placebo		13	155	9	1		
		PEG-IFN- α -2 ^a 180ucg/sem + LAM 100mg/d		7	155	12	0		
		LAM 100mg/d		0	86	5	0		
Papadopoulos, 2009	Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomized study.	PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem		2					
		PEG-IFN- α -2b 1,5 ucg/kg/sem + LAM 100mg/d		1					
Yalcin, 2003	Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B	IFN- α -2b 10MU em 3 doses semanais + LAM 100mg/d				0	0		
		IFN- α -2b 10MU em 3 doses semanais				0	0		1
Yurdaydin, 2005	Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment for HBeAg (-) chronic hepatitis B	LAM 100mg		1				17	2
		LAM 100mg durante 2 meses seguido de LAM 100mg + IFN- alpha-2 ^a 9MU 3x/sem		1				8	

LAM = lamivudina; IFN α = interferon alfa; PEGIFN α = interferon alfa peguilado.* 12 meses. ** 24 meses

5.1.6. Revisão sistemática do interferon alfa

Dos estudos incluídos, 11 foram descritos previamente na tabela da LAM (BARBARO, ZECHINI *et al.*, 2001; YALCIN, DEGERTEKIN *et al.*, 2003; MARCELLIN, LAU *et al.*, 2004; CHAN, LEUNG *et al.*, 2005; ECONOMOU, MANOLAKOPOULOS *et al.*, 2005; JANSSEN, VAN ZONNEVELD *et al.*, 2005; LAU, PIRATVISUTH *et al.*, 2005; YURDAYDIN, BOZKAYA *et al.*, 2005; AYAZ, CELEN *et al.*, 2006; KAYMAKOGLU, OGUZ *et al.*, 2007; PAPADOPOULOS, CHRYSAGIS *et al.*, 2009) e um artigo na tabela do ADF (PICCOLO, LENCI *et al.*, 2009).

O ensaio clínico randomizado realizado por Zhao em 2007 (ZHAO, KURBANOV *et al.*, 2007) incluiu pacientes HBeAg positivos com carga viral acima de 10^5 cópias/mL e ALT de duas a dez vezes acima dos limites normais. 73% dos pacientes possuem o vírus genótipo C e 26% o genótipo B. A avaliação da qualidade desse estudo encontra-se no Anexo 3. Na Tabela 17 encontram-se os dados basais dos pacientes incluídos. Os dados de eficácia e segurança extraídos estão descritos na Tabela 18 e na Tabela 19.

Tabela 17 Dados basais dos pacientes relativos aos estudos incluídos na revisão sistemática do interferon-alfa

Autor, Ano	Estudo	N	Comparações	HBeAg positivos (%)	Duração	Mulheres (%)	Idade média (anos)	ALT inicial média (UI/mL)	DNA VHB inicial (Log PCR)
Zhao, 2007	Genotype B and Younger Patient Age Associated with Better Response to Low-Dose Therapy: A Trial with Pegylated/Nonpegylated Interferon-a-2b for Hepatitis B e Antigen-Positive Patients with Chronic Hepatitis B in China	115	PEGIFN-α-2b 1ucg/kg 1 vez/semana	100	48 semanas	19	31		8,1 (0,8)
		115	IFN-alfa-2b e UM 3x/semana			17	31		8,0 (1,0)

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno “e” do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; PEGIFNα = interferon alfa peguilado; IFNα = interferon alfa.

Tabela 18 Extração dos dados de eficácia dos estudos do interferon-alfa

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Log da redução do DNA VHB (desvio padrão) (48 semanas)	DNA VHB indetectável* (48 semanas) (n)	Normalização da ALT (48 semanas) (n)	Soroconversão HBeAg (48 semanas) (n)
Zhao, 2007	Genotype B and Younger Patient Age Associated with Better Response to Low-Dose Therapy: A Trial with Pegylated/Nonpegylated Interferon-a-2b for Hepatitis B e Antigen-Positive Patients with Chronic Hepatitis B in China	PEGIFN-α-2b 1ucg/kg 1 vez/semana	-1,4 (2,2)	14	39	25
		IFN-alfa-2b e UM 3x/semana	-1,1 (2,1)	14	40	16

N= número de pacientes; HBeAg = antígeno “e” do vírus da hepatite B; ALT = alanina aminotransferase; PCR = reação em cadeia da polimerase; PEGIFNα = interferon alfa peguilado; IFNα = interferon alfa. * Valores indetectáveis realizado através da reação em cadeia da polimerase.

Tabela 19 Dados de segurança extraídos dos estudos do interferon-alfa

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (n)	Eventos adversos sérios (n)	Mortes (n)	Resistência viral (n)	Avanço viral (n)
			Por falta de resposta (n)	Por eventos adversos (n)					
Zhao, 2007	Genotype B and Younger Patient Age Associated with Better Response to Low-Dose Therapy: A Trial with Pegylated/Nonpegylated Interferon-a-2b for Hepatitis B e Antigen-Positive Patients with Chronic Hepatitis B in China	PEGIFN- α -2b 1ucg/kg 1 vez/semana		0					
		IFN-alfa-2b e UM 3x/semana		4					

PEGIFN α = interferon alfa peguilado; IFN α = interferon alfa.

5.1.7. Probabilidades encontradas na revisão sistemática

Os resultados encontrados foram divididos em estudos com pacientes HBeAg positivos, negativos ou totais (positivos e negativos). Foram extraídos todos os valores para um ano de tratamento, que incluiu estudos realizados entre 48 e 52 semanas. Os valores encontrados estão descritos na Tabela 20, Tabela 21 e Tabela 22.

Conforme estudo recente, a redução do DNA VHB utilizando interferon ou análogos nucleosídeos/nucleotídeos é maior em pacientes HBeAg negativos (PAPATHEODORIDIS, 2011). O mesmo ocorreu no atual estudo, sendo que a resposta viral (definida como redução do HBeAg) foi maior nesse grupo de pacientes.

Tabela 20 Probabilidades dos pacientes HBeAg positivos de atingirem cada estado de saúde a partir do estado “Hepatite B crônica” para cada um dos tratamentos

Medicamento	Resposta viral*	Soroconversão do HBeAg	Avanço viral	Resistência viral	Interrupção por eventos adversos	Falta de resposta
Adefovir	0,2175	0,1127	0,0909	0,0186**	0,0150	
Entecavir	0,6589	0,2041	0,0169		0,0026	0,0537
Interferon-α convencional	0,1756	0,1646	0,0625		0,0405	
Interferon-α peguilado	0,1820	0,2433			0,0364	
Lamivudina	0,3741	0,1979	0,1655	0,1188	0,0302	0,1186
Telbivudina	0,6154	0,2262	0,0631	0,0569	0,0000	0,0463
Tenofovir	0,8312	0,2092	0,0235***		0,0000	

* redução do DNA VHB a valores indetectáveis

** valor adaptado de estudos com pacientes HBeAg negativos.

*** valor adaptado de estudos com pacientes HBeAg positivos e negativos.

Tabela 21 Probabilidades dos pacientes HBeAg negativos de atingirem cada estado de saúde a partir do estado “Hepatite B crônica” para cada um dos tratamentos

Medicamento	Resposta viral*	Avanço viral	Resistência viral	Interrupção por eventos adversos	Falta de resposta
Adefovir	0,5917	0,0909***	0,0186	0,0081	
Entecavir	0,9015	0,0169***		0,0185	0,0537**
Interferon-α convencional	0,1756**	0,0625***		0,0405**	
Interferon-α peguilado	0,6407			0,0606	
Lamivudina	0,7312	0,1224	0,1061	0,0465	0,0268
Telbivudina	0,8802	0,0225	0,0225	0,000	0,0045
Tenofovir	0,9320	0,0235***		0,0200	

* redução do DNA VHB a valores indetectáveis.

** valor adaptado dos pacientes HBeAg positivos.

*** valor adaptado dos pacientes HBeAg positivos e negativos.

Tabela 22 Probabilidades dos pacientes HBeAg positivos e negativos de atingirem cada estado de saúde a partir do estado “Hepatite B crônica” para cada um dos tratamentos

Medicamento	Resposta viral*	Soroconversão do HBeAg	Avanço viral	Resistência viral	Interrupção por eventos adversos	Falta de resposta
Adefovir	0,3748	0,1127	0,0909	0,0186	0,0132	
Entecavir	0,7697	0,1909	0,0169		0,0132	0,0537
Interferon- α convencional	0,1756	0,1646	0,0625		0,0405	
Interferon- α peguilado	0,3227	0,2433			0,0438	
Lamivudina	0,5140	0,1979	0,1567	0,1152	0,0241	0,1013
Telbivudina	0,6872	0,2262	0,0528	0,0482	0,0000	0,0351
Tenofovir	0,8592	0,2092	0,0235		0,0117	

* redução do DNA VHB a valores indetectáveis

5.2. DEFINIÇÃO DOS ESTADOS DE SAÚDE

Baseado em dados encontrados na revisão, foram definidos 12 estados de saúde para pacientes com hepatite B crônica em tratamento, buscando representar o máximo de estados de saúde possíveis durante a progressão da doença e do tratamento. O estado de saúde soroconversão do HBeAg foi adicionado somente no modelo com pacientes HBeAg positivos.

- Tratamento (estágio inicial de todos os pacientes);
- Resposta viral (definido como redução dos valores de DNA VHB a valores indetectáveis);
- Sem resposta ao tratamento;
- Interrupção do tratamento por eventos adversos;
- Soroconversão do HBeAg (para pacientes HBeAg positivos);
- Resistência viral;
- Avanço viral;
- Hepatocarcinoma;
- Cirrose compensada;
- Cirrose descompensada;
- Morte devido à hepatite B crônica ou por outras causas;
- Transplante hepático.

5.3. REVISÃO SISTEMÁTICA DA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES E PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS DE SAÚDE

Um total de 31 artigos foi encontrado no MEDLINE conforme os critérios de busca utilizados. Destes, 12 foram excluídos baseados no título e abstract e mais sete foram excluídos após leitura na íntegra (Anexo 2). Dos 12 artigos

restantes, somente três estudos eram originais (DAN, KALLMAN *et al.*, 2008; LEVY, KOWDLEY *et al.*, 2008; LAM, LAM *et al.*, 2009), onde o questionário para avaliar a qualidade de vida foi aplicado em pacientes portadores de hepatite B crônica. O restante dos estudos eram revisões e também foram excluídos (Tabela 2 do Anexo 2).

Dos artigos incluídos, o estudo de Levy, 2008 (LEVY, KOWDLEY *et al.*, 2008) foi o escolhido para a extração dos valores de utilidade, pois é um estudo multicêntrico, realizado em 1134 pacientes, que aplicou o Health Related Quality of Life Questionnaire (HRQOL) nos pacientes incluídos. Os outros dois estudos não foram utilizados, pois um deles (DAN, KALLMAN *et al.*, 2008) incluiu apenas 51 pacientes e outro (LAM, LAM *et al.*, 2009) apenas pacientes chineses.

Os valores de utilidade encontrados para cada estado de saúde, no estudo de Levy 2008 foram (Tabela 23):

Tabela 23 Relação dos valores de utilidade para cada estado de saúde da hepatite B crônica (LEVY, KOWDLEY *et al.*, 2008)

Estado de saúde	Utilidade (mínimo-máximo)
Hepatite B crônica sem complicações	0,68 (0,66-0,70)
Cirrose compensada	0,69 (0,66-0,71)
Cirrose descompensada	0,35 (0,32-0,37)
Hepatocarcinoma	0,38 (0,36-0,41)
Transplante hepático (primeiro ano)	0,57 (0,54-0,60)
Transplante hepático (anos seguintes)	0,67 (0,64-0,69)
Saúde	0,70 (0,67-0,73)

Alguns valores de utilidade não foram encontrados na literatura, portanto utilizou-se os valores da Tabela 23. Para os desfechos “resposta viral” e “soroconversão do HBeAg”, os valores foram considerados iguais ao valor “saúde”. Já para os desfechos “sem resposta ao tratamento”, “interrupção por

eventos adversos” e “resistência viral” considerou-se o valor da “hepatite B crônica sem complicações”, por falta de dados disponíveis.

- Soroconversão do HBeAg: 0,70 (0,67-0,73)
- Sem resposta ao tratamento: 0,68 (0,66-0,70)
- Resposta viral: 0,70 (0,67-0,73)
- Interrupção por eventos adversos: 0,68 (0,66-0,70)
- Resistência viral: 0,68 (0,66-0,70)

As probabilidades de transição entre os estados de saúde da hepatite B crônica também foram extraídos dos estudos, obtendo-se o valor máximo, médio e mínimo encontrado nos estudos descritos acima. Os valores encontrados estão descritos na Tabela 24.

Tabela 24 Probabilidades de transição entre os estados de saúde da hepatite b crônica extraídos dos estudos da revisão sistemática.

Estado inicial	Estado final	Probabilidade (mínimo-máximo)	Referências
Hepatite B crônica	CC	0,0488 (0,02-0,09)	(AGGARWAL, GHOSHAL <i>et al.</i> , 2002; ILOEJE, YANG <i>et al.</i> , 2006; SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; VANAGAS, PADAIGA <i>et al.</i> , 2010; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)
	HCC	0,0115 (0,008-0,015)	(KANWAL, GRALNEK <i>et al.</i> , 2005; ILOEJE, YANG <i>et al.</i> , 2006; SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; CHEN, YANG <i>et al.</i> , 2009; VANAGAS, PADAIGA <i>et al.</i> , 2010; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)
	Morte	0,0014	(ELGOUHARI, ABU-RAJAB TAMIMI <i>et al.</i> , 2008)
	Soroconversão	0,0160	(VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008)
Resistência viral	Morte	0,0290	(ILOEJE, YANG <i>et al.</i> , 2006)
Soroconversão	CC	0,0391	(ILOEJE, YANG <i>et al.</i> , 2006)
	HCC	0,0030	(SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; CHEN, YANG <i>et al.</i> , 2009)
CC	CD	0,0572 (0,031-0,099)	(AGGARWAL, GHOSHAL <i>et al.</i> , 2002; KANWAL, GRALNEK <i>et al.</i> , 2005; ILOEJE, YANG <i>et al.</i> , 2006; SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; VANAGAS, PADAIGA <i>et al.</i> , 2010; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)

Tabela 24 Probabilidades de transição entre os estados de saúde da hepatite b crônica extraídos dos estudos da revisão sistemática.

Estado inicial	Estado final	Probabilidade (mínimo-máximo)	Referências
	HCC	0,0391 (0,02-0,071)	(AGGARWAL, GHOSHAL <i>et al.</i> , 2002; KANWAL, GRALNEK <i>et al.</i> , 2005; SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; VANAGAS, PADAIGA <i>et al.</i> , 2010; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)
	Morte	0,0500 (0,049-0,051)	(KANWAL, GRALNEK <i>et al.</i> , 2005; ILOEJE, YANG <i>et al.</i> , 2006; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008)
HCC	Transplante	0,0008	(VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; VANAGAS, PADAIGA <i>et al.</i> , 2010)
	Morte	0,3173 (0,233-0,433)	(AGGARWAL, GHOSHAL <i>et al.</i> , 2002; KANWAL, GRALNEK <i>et al.</i> , 2005; SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)
CD	HCC	0,0652 (0,022-0,034)	(SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)
	Transplante	0,0260 (0,014-0,05)	(SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)
	Morte	0,2506 (0,144-0,39)	(AGGARWAL, GHOSHAL <i>et al.</i> , 2002; KANWAL, GRALNEK <i>et al.</i> , 2005; SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VEENSTRA, SULLIVAN <i>et al.</i> , 2008; WU, LI <i>et al.</i> , 2010)
Transplante	Morte	0,1098 (0,069-0,15) primeiro ano	(SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VANAGAS, PADAIGA <i>et al.</i> , 2010)
		0,0217 (0,015-0,025) outros anos	(SPACKMAN e VEENSTRA, 2008; VEENSTRA, SPACKMAN <i>et al.</i> , 2008; VANAGAS, PADAIGA <i>et al.</i> , 2010)

CC = cirrose compensada; HCC = hepatocarcinoma; CD = cirrose descompensada.

Em pacientes não tratados as probabilidades encontradas foram (CHEN, YANG *et al.*, 2010):

- Cirrose compensada: 23,89%;
- Remissão clínica: 1,6%;
- Morte: 2,9%;
- Hepatocarcinoma: 1,5% (KANWAL, GRALNEK *et al.*, 2005);
- Hepatocarcinoma para morte: 50% (VERGARA, MURATORE *et al.*, 2000).

5.4. CUSTOS DA HEPATITE B CRÔNICA

O custo de cada tratamento foi calculado sob perspectiva do sistema de saúde. Os custos despendidos em cada estado de saúde da hepatite B crônica foram calculados separadamente e acrescentados no modelo de Markov.

5.4.1. Custos dos tratamentos

Nessa etapa, os custos foram calculados baseado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (BRASIL, 2009b). Os custos de procedimentos obtidos no SIGTAP estão descritos na Tabela 25, e os custos dos medicamentos, que foram buscados no CEMEPAR ou no Índice ABC Farma (no caso da LdT), constam na Tabela 26.

Tabela 25 Relação dos procedimentos relacionados ao acompanhamento clínico

Código	Procedimento	Periodicidade anual	Custo por procedimento (R\$)	Custo anual (R\$)
0301010072	Consulta médica em atenção especializada	12	10,00	120,00
0202010643	Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	12	2,01	24,12
0202010651	Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	12	2,01	24,12
0201010216	Biópsia de fígado por punção	1	71,15	71,15
0202020380	Hemograma completo	12	4,11	49,32
0202060373	Dosagem de tiroxina (T4)	1	8,76	8,76
0202060250	Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	1	8,96	8,96
0202010473	Dosagem de glicose	4	1,85	7,40
0213010208	Identificação do vírus da hepatite B por PCR (quantitativo)	1	NR	-
0202030989	Pesquisa de antígeno e do vírus da hepatite B (HBeAg)	2	18,55	37,10
0202030644	Pesquisa de anticorpos contra antígeno e do vírus da hepatite B (anti-HBe)	2	18,55	37,10
Custo anual do acompanhamento clínico				388,03

Tabela 26 Custos dos medicamentos consultados no CEMEPAR e no índice ABC Farma.

Medicamento	Doses anuais	Custo médio por dose (R\$)	Custo mínimo por dose (R\$)	Custo Máximo por dose (R\$)	Custo médio anual (R\$)	Custo mínimo anual (R\$)	Custo máximo anual (R\$)
Adefovir dipivoxil 10mg	365	5,87	5,38	6,75	2.142,55	1.963,70	2.463,75
Entecavir 0,5mg	365	8,71	8,44	9,11	3.177,32	3.080,60	3.325,15
Interferon alfa 2B 5.000 UI	156	35,35	35,35	35,35	5.514,60***	5.514,60	5.514,60
Lamivudina	365	0,55	0,55	0,55	200,75	200,75	200,75
Alfa peguilado 2b 100mcg	52*	380,00	380,00	380,01	19.760,17***	19.760,00	19.760,52
Telbivudina	365	23,45	19,46**	27,44**	8.559,25	7.102,90	10.015,60
Tenofovir	365	3,60	2,99	4,02	1.312,78	1.091,35	1.467,30

* foi considerado o interferon-alfa peguilado 2B 1,5mcg/kg. Calculou-se a dose para paciente de 60kg, totalizando 90mcg por dose.

** o preço da LdT foi variado em 17%, que foi a variação máxima encontrada nos preços obtidos no CEMEPAR, que foram os referentes ao tenofovir.

*** para os custos do IFN- α e do PEGIFN- α foi elaborada uma tabela, onde os custos do tratamento foram adicionados somente durante o primeiro ano, conforme descrito no PCDT.

5.4.2. Custo dos estados de saúde

Para os custos dos estados de saúde cirrose descompensada, hepatocarcinoma e transplante hepático, foi utilizado o estudo realizado por Castelo e colaboradores no ano de 2005 (CASTELO, PESSOA *et al.*, 2007). Dessa forma, os valores encontrados foram:

- Cirrose descompensada: R\$ 22.022,61;
- Hepatocarcinoma: R\$ 4.764,95. Esse custo não levou em consideração a quimioterapia;
- Transplante hepático: R\$ 87.372,60 no primeiro ano, e para os anos seguintes foi utilizado o custo do acompanhamento clínico.

5.5. MODELAGEM FARMACOECONÔMICA

O modelo de Markov foi construído baseado no diagrama desenvolvido para as fases da hepatite B crônica. Alguns estudos encontrados na revisão sistemática foram realizados somente em pacientes HBeAg positivos ou negativos, e alguns incluíram ambos os grupos. Por esse motivo, foram desenvolvidos três modelos de Markov: para pacientes HBeAg positivos; para pacientes HBeAg negativos; e para todos os pacientes. A diferença no modelo dos pacientes HBeAg negativos é que não existe o estado de saúde soroconversão do HBeAg.

Considerou-se que todos os pacientes iniciaram no estado de saúde “tratamento”, podendo então transitar para um dos estados de saúde: resposta viral, morte, sem resposta ao tratamento, interrupção por eventos adversos, soroconversão do HBeAg (nos pacientes HBeAg positivos), resistência viral, hepatocarcinoma, cirrose compensada ou permanecer no estado tratamento. Quando os pacientes atingiram os estados de saúde “resistência viral” ou

“resposta viral”, considerou-se que o medicamento utilizado foi substituído pelo TDF, conforme recomendado pelo PCDT (BRASIL, 2009b).

O modelo completo desenvolvido se encontra no Anexo 4.

5.6. ANÁLISES DE CUSTO-UTILIDADE

Os resultados das análises de custo-utilidade estão demonstrados na Figura 7 e Tabela 27 para pacientes HBeAg positivos, na Figura 8 e Tabela 28 para pacientes HBeAg negativos e na Figura 9 e Tabela 29 para todos os pacientes. Nas tabelas os resultados estão em ordem crescente de custo-utilidade, e comparadas ao item “não tratamento”.

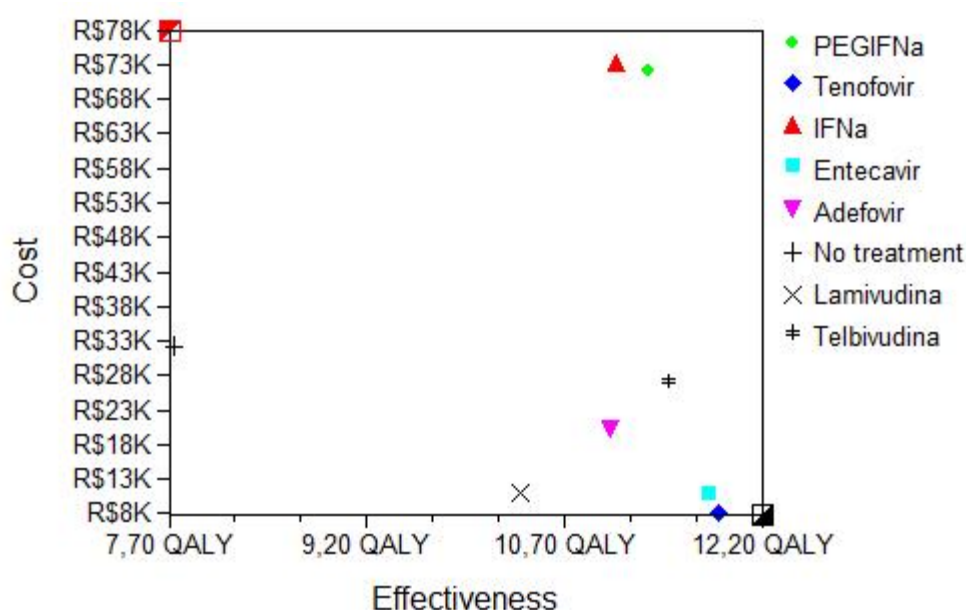


Figura 7 Relação custo-utilidade dos tratamentos avaliados em pacientes HBeAg positivos. PEGIFN- α =interferon alfa peguilado; IFN- α =interferon alfa; QALY=quality adjusted life years.

Tabela 27 Resultados encontrados na avaliação custo-utilidade em pacientes HBeAg positivos em ordem crescente da relação custo-utilidade

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efeito (QALY)	Efeito incremental (QALY)	Custo-utilidade (R\$/QALY)	Custo-utilidade incremental
Tenofovir	8.121,00	-24.584,00	11,87	4,13	684,00	
Entecavir	11.007,00	-21.698,00	11,80	4,06	933,00	(Dominada)
Lamivudina	11.564,00	-21.141,00	10,37	2,63	1.115,00	(Dominada)
Adefovir	20.253,00	-12.452,00	11,06	3,32	1.832,00	(Dominada)
Telbivudina	27.169,00	-5.535,00	11,50	3,76	2.363,00	(Dominada)
Sem tratamento	32.705,00		7,74		4.226,00	(Dominada)
PEGIFN- α	72.079,00	39.374,00	11,34	3,60	6.357,00	(Dominada)
IFN- α	73.158,00	40.453,00	11,10	3,36	6.593,00	(Dominada)

PEGIFN- α =interferon peguilado; IFN- α =interferon alfa; QALY=quality adjusted life years.

Com os resultados obtidos nas análises de custo-utilidade, verificamos que o TDF foi o medicamento mais custo-efetivo sob perspectiva do sistema de saúde. Todas as outras estratégias de tratamento foram dominadas, o que significa que são menos efetivas que o TDF e mais caras.

A estratégia “sem tratamento” foi mais barata do que os tratamentos com PEGIFN- α e IFN- α . O mesmo ocorreu com a relação custo-utilidade.

A estratégia com IFN- α teve a pior relação custo-utilidade dentre os tratamentos. Além disso, seu uso em pacientes HBeAg positivos deve ser avaliado, principalmente se houver presença de cirrose. Nesse caso, o tratamento com IFN- α pode levar a sérias complicações, como neutropenia, sepse e hemorragias (LEUNG, 2011). Por isso, em pacientes HBeAg positivos com cirrose, o tratamento com análogos nucleosídeos/nucleotídeos é mais indicado (BRASIL, 2009b; LEUNG, 2011).

O PEGIFN- α teve a segunda pior relação custo-utilidade, mas parece ter algumas vantagens importantes quando comparado aos análogos nucleosídeos/nucleotídeos, pois não leva à resistência viral, tem efeitos pós-tratamento com maior duração e sua terapia geralmente é finita. No entanto, também apresenta algumas desvantagens, como ser injetável, menos potente na supressão do DNA VHB e maior ocorrência de eventos adversos (LEUNG, 2011).

Os valores de QALY do TDF e do ETV foram muito semelhantes, sendo que a diferença de custo entre os tratamentos foi essencial para que a estratégia com TDF fosse a mais custo-efetiva.

Dentre os tratamentos avaliados, a opção com LAM foi a menos efetiva, chegando-se a um QALY de 10,37. No entanto, foi o medicamento mais barato (R\$ 0,55 por comprimido). Dessa forma, a LAM foi a terceira droga mais custo-efetiva para esse grupo de pacientes.

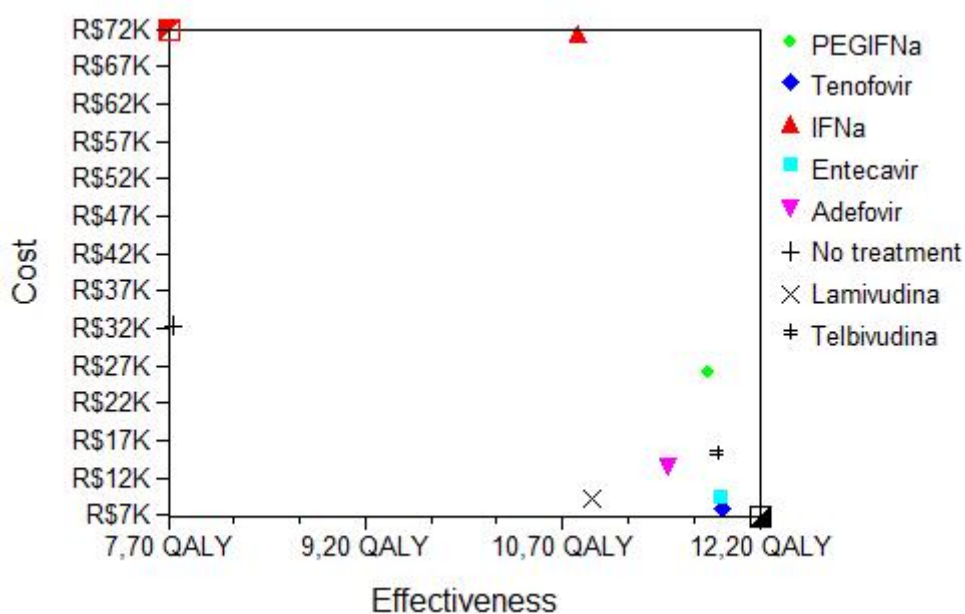


Figura 8 Relação custo-utilidade dos tratamentos avaliados em pacientes HBeAg negativos. PEGIFN- α =interferon peguilado; IFN- α =interferon alfa; QALY=quality adjusted life years.

Tabela 28 Resultados encontrados na avaliação custo-utilidade em pacientes HBeAg negativos em ordem crescente da relação custo-utilidade

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efeito (QALY)	Efeito incremental (QALY)	Custo-utilidade (R\$/QALY)	Custo-utilidade incremental
Tenofovir	7.899,00	-24.890,00	11,92	4,18	663,00	
Entecavir	9.475,00	-23.314,00	11,91	4,17	795,00	(Dominada)
Lamivudina	9.723,00	-23.066,00	10,92	3,19	890,00	(Dominada)
Adefovir	13.578,00	-19.211,00	11,50	3,77	1.180,00	(Dominada)
Telbivudina	15.365,00	-17.425,00	11,88	4,14	1.293,00	(Dominada)
PEGIFN- α	26.175,00	-6.614,00	11,81	4,07	2.217,00	(Dominada)
Sem tratamento	32.789,00		7,74		4.237,00	(Dominada)
IFN- α	71.296,00	38.507,00	10,81	3,07	6.594,00	(Dominada)

PEGIFN- α =interferon peguilado; IFN- α =interferon alfa; QALY=quality adjusted life years.

Em pacientes HBeAg negativos, o TDF foi o medicamento mais custo-efetivo, sendo que a relação custo-utilidade do TDF foi superior à todas as estratégias comparadas, que foram todas dominadas. O QALY dos tratamentos com TDF e ETV foi próximo, no entanto o custo do ETV foi maior do que o do TDF.

O tratamento com IFN- α teve uma relação custo-utilidade pior do que a opção “sem tratamento”. No entanto este não deve ser o único critério levado em consideração para a escolha do tratamento, pois a efetividade do IFN- α foi superior à opção sem tratamento. No entanto, entre as opções de tratamento, o IFN- α foi a estratégia com menor efeito (QALY = 10,81), e de maior custo (R\$ 71.296,00), sendo que esta estratégia foi mais cara quando comparada ao não tratamento.

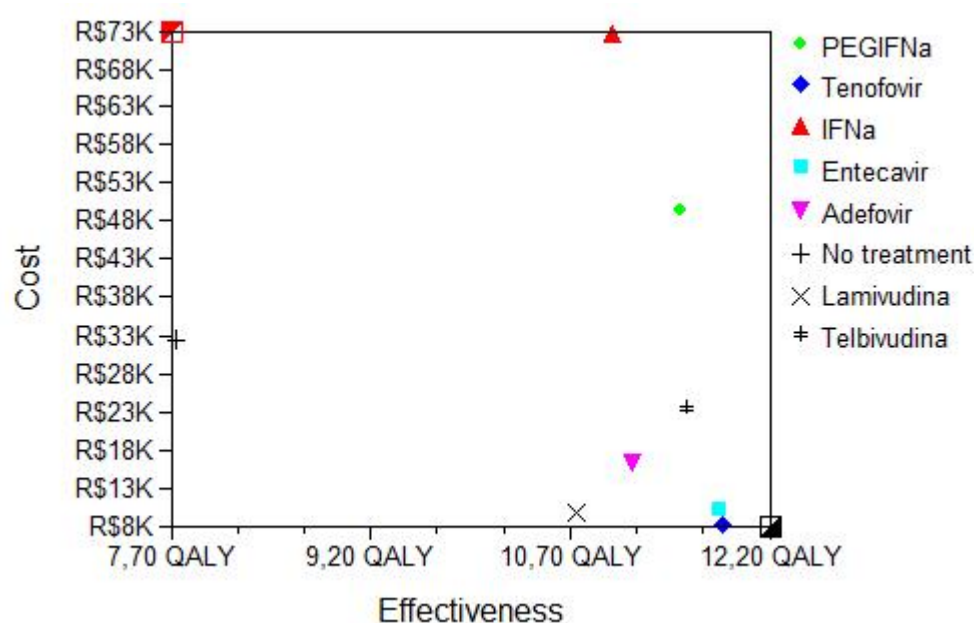


Figura 9 Relação custo-utilidade dos tratamentos avaliados em pacientes HBeAg positivos e negativos. PEGIFN- α =interferon peguilado; IFN- α =interferon alfa; QALY=quality adjusted life years.

Tabela 29 Resultados encontrados na avaliação custo-utilidade em pacientes HBeAg positivos e negativos em ordem crescente da relação custo-utilidade

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efeito (QALY)	Efeito incremental (QALY)	Custo-utilidade (R\$/QALY)	Custo-utilidade incremental
Tenofovir	8.022,00	-24.767,00	11,85	4,11	677,00	
Entecavir	10.142,00	-22.647,00	11,83	4,09	858,00	(Dominada)
Lamivudina	10.180,00	-22.609,00	10,75	3,01	947,00	(Dominada)
Adefovir	16.359,00	-16.430,00	11,16	3,43	1.465,00	(Dominada)
Telbivudina	23.460,00	9.329,00	11,58	3,84	2.026,00	(Dominada)
Sem tratamento	32.789,00		7,74		4.237,00	(Dominada)
PEGIFN- α	49.566,00	16.777,00	11,54	3,80	4.296,00	(Dominada)
IFN- α	72.482,00	39.693,00	11,01	3,27	6.581,00	(Dominada)

PEGIFN- α =interferon peguilado; IFN- α =interferon alfa; QALY=quality adjusted life years.

TDF foi a estratégia de tratamento mais custo-efetiva para todos os pacientes (HBeAg positivos e negativos). Todas as outras estratégias foram dominadas, apresentando utilidade menor que o TDF e maiores custos.

O QALY do ETV (11,83 QALY) foi muito próximo ao do TDF (11,85). Em uma metanálise em rede realizada com análogos nucleosídeos/nucleotídeos para o tratamento da hepatite B crônica, sem incluir o IFN- α (DAKIN, FIDLER *et al.*, 2010), o TDF foi o medicamento que apresentou maior eficácia na redução dos valores de DNA VHB e soroconversão do HBeAg (93,8 e 26,7%, respectivamente), seguido pelo ETV (73% e 23,9%). Ambos são desfechos de eficácia. No nosso estudo, no resultado da avaliação custo-utilidade, o TDF apresentou a melhor efetividade também, seguido pelo ETV.

O IFN- α foi o tratamento com maior custo (R\$ 72.482,00) e também apresentou a pior relação custo-utilidade, inclusive pior do que a opção sem tratamento. No entanto sua eficácia foi maior do que a LAM e a opção sem tratamento.

5.7. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

As análises de sensibilidade foram realizadas para avaliar a confiabilidade da metodologia empregada, sendo os resultados descritos a seguir.

a) Variação do peso dos pacientes utilizando PEGIFN 2b de 60 kg para 70kg:

Dessa forma o paciente passa a utilizar uma ampola de 120mcg, cujo preço médio é R\$ 403,24, passando o preço anual a ser de R\$ 20.968,48. No entanto, essa alteração de valor não alterou significativamente a relação custo-

efetividade do PEGIFN- α , sendo que continua na mesma posição no ranking custo-utilidade, tanto em pacientes HBeAg positivos, negativos ou totais.

b) Associou-se o ETV ao tratamento nos estados “sem resposta ao tratamento” e “resistência viral”:

A relação custo-utilidade não alterou significativamente em nenhum modelo (HBeAg positivos, negativos ou totais), sendo que o ranking da razão custo-utilidade permaneceu o mesmo entre as opções de tratamento.

c) A utilidade de cada estado de saúde foi variado conforme os valores mínimos e máximos encontrados no estudo utilizado (LEVY, KOWDLEY *et al.*, 2008):

- ✓ Em pacientes HBeAg negativos, o PEGIFN- α em algumas situações passou a ser menos custo-efetivo que a opção sem tratamento, variando a utilidade do estado de saúde hepatite B crônica (Figura 10), ou a utilidade do estado de saúde resposta viral (Figura 11):

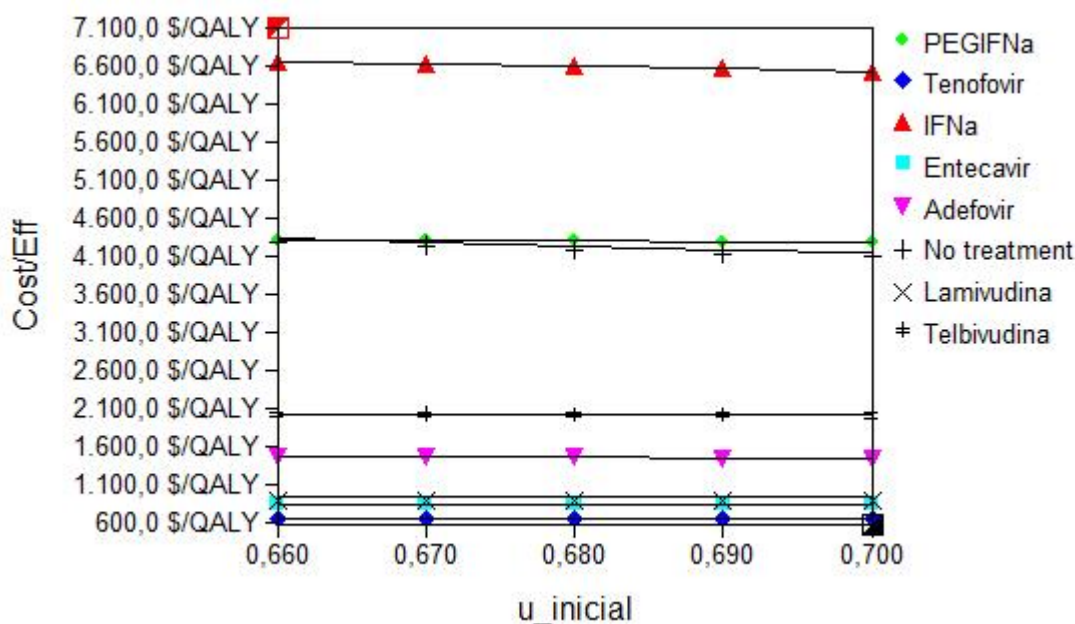


Figura 10 Análise de sensibilidade variando a utilidade do estado hepatite B crônica em pacientes HBeAg negativos.

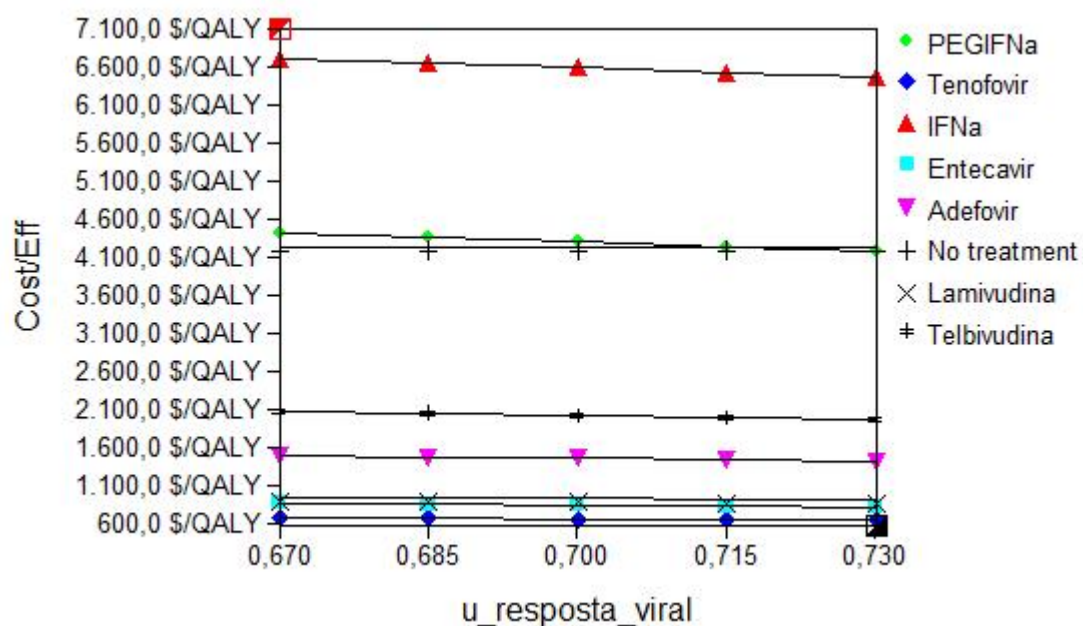


Figura 11 Análise de sensibilidade variando a utilidade do estado resposta viral em pacientes HBeAg negativos.

d) Variando o custo dos medicamentos conforme custos mínimos e máximos obtidos no CEMEPAR referentes ao ano de 2011, obteve-se:

- ✓ Para pacientes HBeAg negativos: o único medicamento que, quando variado o preço, alterou o ranking da relação custo-utilidade foi a LdT, se tornando mais custo-efetiva que o ADF, conforme representado na figura 10.

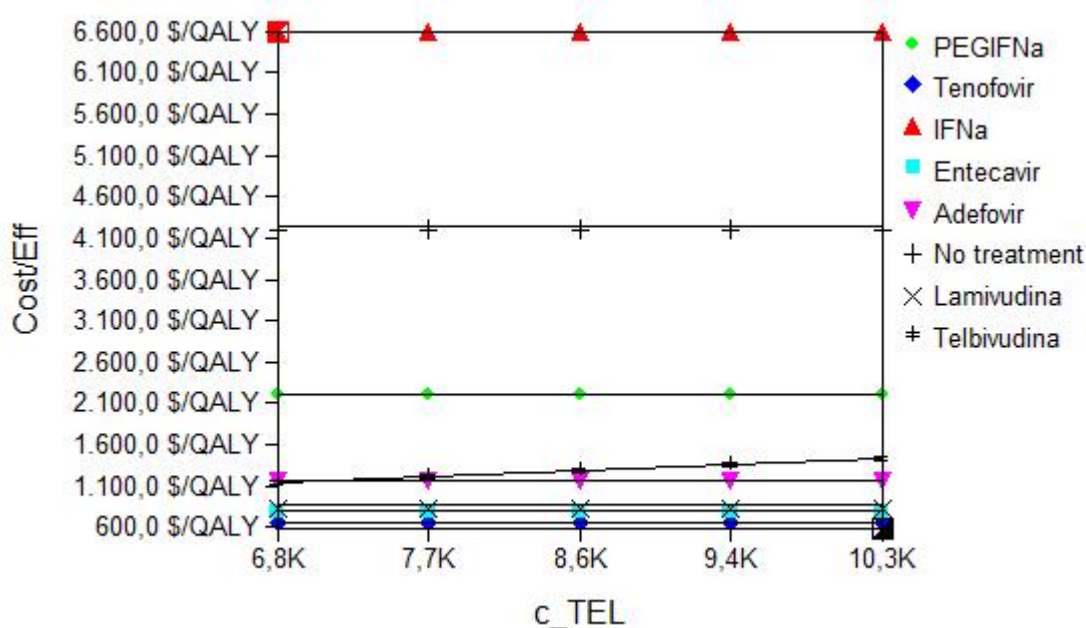


Figura 12 Análise de sensibilidade variando o custo da LdT em pacientes HBeAg negativos

- ✓ Para pacientes HBeAg positivos e totais, os resultados foram robustos com relação às variações de preço realizadas.
- e) Variando a taxa de desconto para 0 e para 10%, obteve-se:
- ✓ Para os três grupos de pacientes (HBeAg positivos, negativos e totais) ocorreu a mesma alteração nessa análise de sensibilidade: alterando a taxa de desconto para 0 (zero) a opção sem tratamento passou a ser a menos custo-efetiva. Quando a taxa de desconto foi variada para 10%, a LAM passou a ter uma melhor relação custo-utilidade que o ETV.
- f) Variação das probabilidades de transição entre os estados de saúde descritos na Tabela 24.

A relação custo-utilidade não alterou significativamente em nenhum modelo (HBeAg positivos, negativos ou totais), sendo que o ranking da razão custo-utilidade permaneceu o mesmo entre as opções de tratamento.

g) Foi criado o pior cenário possível para o TDF, que foi o medicamento com melhor relação custo-utilidade, dentro dos valores encontrados. Variou-se as probabilidades de hepatocarcinoma, cirrose compensada e cirrose descompensada para o maior valor encontrado na literatura:

- Hepatite B crônica para cirrose compensada: 0,09;
- Hepatite B crônica para hepatocarcinoma: 0,015;
- Cirrose compensada para cirrose descompensada: 0,099;
- Cirrose compensada para hepatocarcinoma: 0,071;
- Cirrose compensada para morte: 0,051;
- Hepatocarcinoma para morte: 0,433;
- Cirrose descompensada para hepatocarcinoma: 0,034;
- Cirrose descompensada para transplante hepático: 0,05;
- Cirrose descompensada para morte: 0,39;
- Transplante hepático para morte: 0,15 no primeiro ano e 0,025 nos anos seguintes.

Ainda assim o TDF foi a alternativa com melhor relação custo-utilidade nos três grupos de pacientes avaliados, sendo que as outras estratégias foram todas dominadas.

Nos últimos anos, os gastos com saúde têm crescido e se tornado um problema em países desenvolvidos e principalmente nos países em desenvolvimento. As causas dos aumentos dos gastos são diversas e podem estar relacionadas ao surgimento de novas tecnologias, muitas vezes mais efetivas e mais caras. Além disso, com o surgimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, a expectativa de vida é ampliada, aumentando o número de idosos e consequentemente os gastos em saúde. Há uma busca constante dos sistemas de saúde em maximizar os ganhos em saúde com uso dos recursos disponíveis. As avaliações econômicas servem como subsídio para uma melhor alocação dos recursos, buscando as alternativas mais custo-efetivas, principalmente no tratamento das doenças crônicas.

As avaliações econômicas têm aumentado significativamente a nível mundial. No entanto, a comparação dos custos da doença em países diferentes é difícil de ser realizada, uma vez que cada nação tem sua carga tributária e sua estrutura econômica. Dados de estudos realizados em outros países, em

geral não podem ser extrapolados para a realidade brasileira. Mundialmente, diversas avaliações econômicas vêm sendo realizadas com o objetivo de avaliar a relação custo-utilidade entre os tratamentos para a hepatite B crônica.

No estudo de Kanwall realizado nos Estados Unidos em 2005 (KANWAL, GRALNEK *et al.*, 2005), foram comparadas as estratégias de tratamento com ADF, LAM e IFN, com o não tratamento. IFN foi o medicamento mais custo-efetivo entre os três, tanto em pacientes HBeAg positivos como em negativos, sendo que o ADF e a LAM foram estratégias dominadas.

Outro estudo realizado na Ásia, em 2008 (DAN, AUNG *et al.*, 2008), comparou o ETV à LAM e à combinação de LAM com ADF em pacientes HBeAg positivos. O ETV foi mais custo-efetivo na redução dos níveis de DNA VHB e na soroconversão do HBeAg.

O ETV também foi comparado diretamente à LAM em um estudo brasileiro, no ano de 2008 (COSTA, G *et al.*, 2008). O estudo foi realizado sob perspectiva do SUS em horizonte temporal de dez anos. Tanto para pacientes HBeAg positivos como para HBeAg negativos, o ETV foi mais custo-efetivo quando comparado à LAM.

Ainda em 2008, Veenstra e colaboradores (VEENSTRA, SULLIVAN *et al.*, 2008) avaliaram a relação custo-efetividade dos tratamentos com LAM e PEGIFN- α para a hepatite B crônica em pacientes HBeAg negativos nos EUA. O PEGIFN- α foi mais custo-efetivo que a LAM.

Um estudo espanhol realizado em 2009 (BUTI, BROSA *et al.*, 2009) avaliou a relação custo-utilidade entre os medicamentos ADF, ETV, LAM, LdT e TDF em pacientes HBeAg positivos e em pacientes HBeAg negativos. O modelo de Markov foi utilizado com ciclos anuais. TDF foi o medicamento mais custo-efetivo em ambos os grupos (HBeAg positivos e negativos).

Em 2010, uma avaliação econômica realizada na Lituânia (VANAGAS, PADAIGA *et al.*, 2010), comparou o PEGIFN- α com o IFN- α e a LAM para o tratamento da hepatite B crônica em pacientes HBeAg positivos e negativos. O PEGIFN- α foi a droga mais custo-efetiva entre as três.

Um fator importante a ser observado nos estudos descritos, é a baixa relação custo-utilidade da LAM, quando comparada às outras terapias. No atual estudo, a relação custo-utilidade da LAM ficou abaixo somente do ETV e do

TDF. Isso pode ter ocorrido pelo fato do baixo custo da LAM no Brasil, quando comparada às outras terapias. O custo médio anual do tratamento com LAM é de R\$ 200,75. O segundo tratamento mais barato é com o TDF, que custa anualmente R\$ 1.312,78, o que representa um valor mais de seis vezes maior do que o da LAM. O baixo custo da LAM pode estar relacionado ao fato de ser o primeiro análogo nucleosídeo utilizado no tratamento da hepatite B no Brasil, e as novas estratégias introduzidas no SUS para o tratamento da hepatite B crônica em 2009, são mais caras.

Na Figura 13 comparamos somente a efetividade dos tratamentos, medida em QALY, nos três grupos de pacientes, HBeAg positivos, negativos e totais num horizonte temporal de 40 anos. Verificamos que a LAM possui os menores valores de QALY entre as sete terapias avaliadas. No entanto, devido ao seu baixo custo, torna-se mais custo-efetiva do que as outras terapias avaliadas.

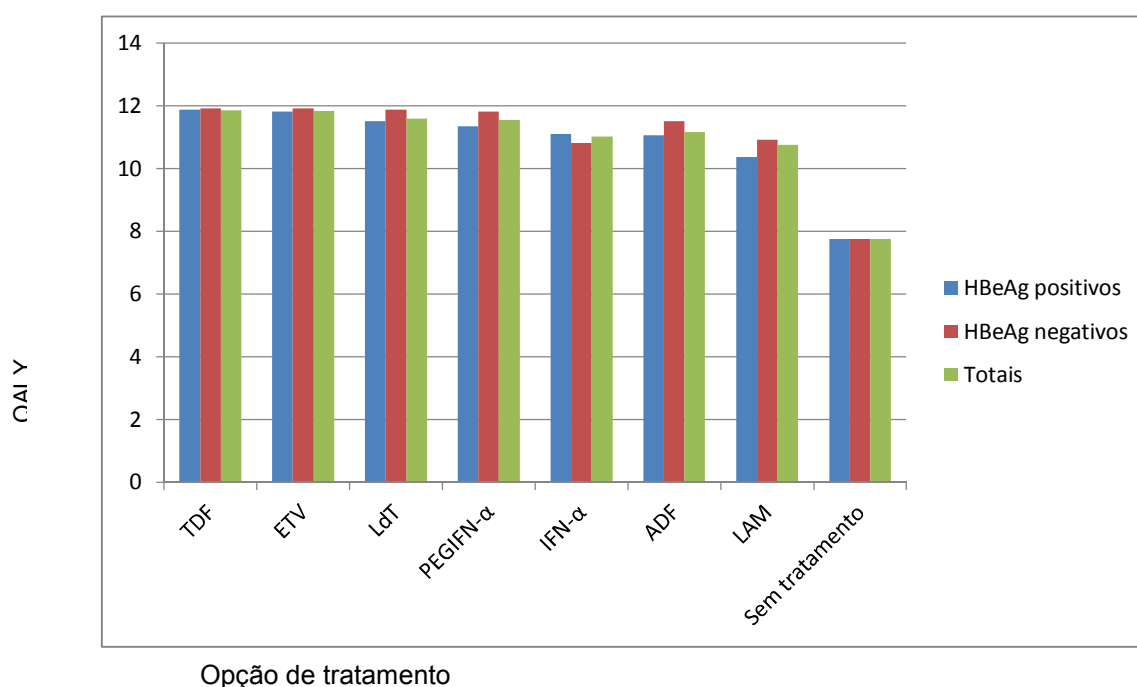


Figura 13 Efetividade dos tratamentos medida em QALY em ordem decrescente.

O PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções de 2009, indica que pacientes HBeAg positivos sem sinal de cirrose devem iniciar

o tratamento utilizando IFN- α . Quando consideramos somente o QALY ganho por esse grupo de pacientes após 40 anos, verificamos que a diferença para os outros tratamentos não é muito elevada. No entanto, o IFN- α teve a pior relação custo-utilidade entre os sete tratamentos avaliados, para os três grupos de pacientes. Isso ocorreu pelo alto custo associado ao seu uso. Além disso apresentou uma alta proporção de eventos adversos (cerca de 4%), conforme a Tabela 20. Portanto, seu alto custo provavelmente esteja associado à baixa eficácia da terapia, pois pacientes que não apresentam redução da carga viral e/ou soroconversão, estão mais sujeitos a desenvolverem cirrose hepática e hepatocarcinoma, o que está associado a um maior custo no tratamento (FERREIRA, 2000; SUZUKI, TOYODA *et al.*, 2008).

O PCDT recomenda ainda, que em pacientes HBeAg positivos não respondedores ao IFN- α inicie-se então a terapia com TDF ou ETV, se houver contraindicação ao TDF. Conforme os resultados encontrados no nosso estudo, essa poderia ser a primeira indicação de tratamento para esse grupo de pacientes, pois para estes o TDF apresentou a melhor relação custo-utilidade, seguido pelo ETV.

Para pacientes HBeAg negativos, o PCDT indica iniciar o tratamento com TDF, e caso haja contraindicação do seu uso, utilizar o ETV. Caso o ETV também não possa ser utilizado nesse grupo de pacientes, é indicado o IFN- α . Para a terceira opção de tratamento, outras terapias mais custo-efetivas poderiam estar indicadas, como o ADF, a LAM ou o PEGIFN- α , conforme constatado nesse estudo.

Com a incorporação de uma nova tecnologia espera-se uma adequada utilização na prática assistencial e de forma a gerar os melhores impactos esperados sobre a saúde da população. A elaboração dos PCDT tem papel essencial nesse processo. Dentre as finalidades dos PCDT estão o diagnóstico, esquemas de tratamento, linhas terapêuticas e monitoramento da efetividade dos tratamentos. Além disso, auxiliam os gestores da saúde na tomada de decisão, quanto à aquisição e fornecimento de medicamentos. Outro fator importante é a relação custo-benefício, ou custo-utilidade, que também deve ser levada em consideração, favorecendo a adequada alocação dos recursos públicos destinados à saúde (BRASIL, 2010).

É importante frisar que as avaliações custo-utilidade apresentadas pelas diferentes tecnologias em saúde servem para guiar o gestor e o clínico na escolha de suas alternativas. Decisões em saúde não podem ser tratadas como parte das ciências exatas; elas devem ser racionais e respaldadas em dados, porém não podem ser extremistas a ponto de eliminar alternativas baseando-se somente em dados numéricos.

5.8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A modelagem para avaliações econômicas pode trazer uma série de limitações, pois valores são extrapolados com base em achados na literatura e criação de cenários. As análises de sensibilidade são realizadas para tentar minimizar as possíveis variações no modelo.

Primeiramente, os resultados de desfechos clínicos desse estudo foram retirados de estudos clínicos realizados nos últimos dez anos. Os estudos clínicos avaliam a eficácia das terapias, e não a efetividade, que refletem a prática clínica em uso (BRASIL, 2009a). Além disso, a população envolvida nos estudos clínicos é variada, sendo que as respostas aos tratamentos podem ser diferentes na população brasileira.

Diferentes genótipos foram encontrados nos estudos incluídos, que não são necessariamente os mesmos genótipos encontrados na população brasileira. O ideal seria a realização de um grande estudo clínico randomizado realizado na população brasileira, fornecendo valores reais dos resultados clínicos na população.

Outra limitação importante do estudo, é que no modelo de Markov consideramos que o paciente não pode estar em dois estados de saúde ao mesmo tempo. Isso difere da realidade, pois pacientes poderiam, por exemplo, ter cirrose descompensada e hepatocarcinoma ao mesmo tempo, e ainda apresentar algum evento adverso sério. No entanto, o modelo apresentado impossibilita a representação desse tipo de situação.

Uma limitação do estudo apresentada com relação ao custo dos tratamentos, é relacionada ao custo da LdT. A LdT não está incluída no PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções (BRASIL, 2009b). No entanto, foi avaliada por ser utilizada em outros países e estar disponível no Brasil. O custo dos medicamentos obtidos por licitação, que é o caso dos outros seis medicamentos, pode variar quando comparado ao custo de um medicamento obtido fora do âmbito do SUS.

Com relação às probabilidades de transição entre os estados de saúde cirrose compensada, cirrose descompensada, hepatocarcinoma e transplante hepático, do modelo de Markov, não foram diferenciadas as probabilidades entre pacientes HBeAg positivos e negativos, devido à escassez de informações na literatura. Sabe-se que a persistência e a positividade do HBeAg estão associadas ao aumento de risco para carcinoma hepatocelular (FONSECA, 2007). No entanto, no modelo de Markov, o risco de hepatocarcinoma foi considerado idêntico para os três grupos de pacientes avaliados (HBeAg positivos, negativos e totais).

Nos custos do estado de saúde hepatocarcinoma, não foram incluídos custos de tratamentos quimioterápicos, pois estes possuem uma grande variação de custos e efetividade, sendo de difícil mensuração. Com a inclusão desses custos, esse estado de saúde com certeza teria um valor maior do que o utilizado nesse estudo.

A dose da LAM recomendada no PCDT para o tratamento da hepatite viral crônica B e coinfeções é de 100mg ao dia. No entanto, o custo utilizado no modelo foi do comprimido de 150mg, que foi a dose encontrada nas licitações realizadas pelo MS em 2011.

O TDF foi o medicamento com a melhor relação custo-utilidade para os três grupos de pacientes. No entanto, essa informação é proveniente de somente dois estudos, descritos no artigo de Marcellin, 2008. Quanto maior o número de estudos mais confiável o resultado. Novos estudos clínicos sobre o TDF aumentariam a robustez desse resultado.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

As conclusões aqui apresentadas podem ser consideradas como temporárias, pois estão relacionadas ao momento atual, considerando que foram utilizados dados de eficácia até o presente momento e custos relativos ao ano de 2011. Novos estudos de eficácia/efetividade dos tratamentos para a hepatite B crônica podem surgir, fornecendo novos dados a serem avaliados. Além disso, o custo dos medicamentos pode variar, alterando assim a razão custo-utilidade.

A relação custo-utilidade do TDF para o tratamento da hepatite B crônica foi maior do que os outros medicamentos em todos os grupos de pacientes avaliados (HBeAg positivos, negativos e totais). Todas as outras estratégias foram dominadas, ou seja, apresentaram maior custo e menor utilidade que o TDF. O ETV foi a segunda droga mais custo-efetiva depois do TDF em todos os grupos de pacientes.

Nos três grupos avaliados, pacientes HBeAg positivos, negativos e totais, a sequência de colocação da droga mais custo-efetiva para a que apresentou menor relação custo-utilidade foi a seguinte: TDF, ETV, LAM, ADF, LdT, PEGIFN- α e IFN- α . Além disso, o PEGIFN- α e o IFN- α foram as únicas estratégias de tratamento menos custo-efetivas que a opção “não tratamento”, em pacientes HBeAg positivos e totais. Nos HBeAg negativos, somente o IFN- α foi menos custo-efetivo que a opção não tratamento.

Avaliando apenas a efetividade das terapias, o TDF e o ETV foram os medicamentos mais efetivos para o tratamento da hepatite B crônica, sendo que a LAM foi o tratamento medicamentoso menos efetivo. A opção “não tratamento” foi a estratégia menos efetiva.

O estudo foi considerado robusto pela constância nos seus resultados apesar de modificações univariadas em alguns parâmetros considerados importantes (custo e efetividade) para a análise.

Dessa forma estabeleceu-se a relação custo-utilidade entre os medicamentos utilizados para o tratamento da hepatite B crônica disponíveis no Brasil. Conhecer essa relação é fundamental para os gestores públicos, pois serve de subsídio na tomada de decisão. É essencial que os médicos da rede pública tenham conhecimento do custo e do benefício de cada medicamento, além da relação custo-efetividade. No entanto, cada paciente responde de diferentes formas à terapia e deve ser avaliado individualmente.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

Aggarwal, R., U. C. Ghoshal, *et al.* Treatment of chronic hepatitis B with interferon-alpha: cost-effectiveness in developing countries. Natl Med J India, v.15, n.6, Nov-Dec, p.320-7. 2002.

Ayaz, C., M. K. Celen, *et al.* Comparison of lamivudine and alpha-interferon combination with alpha-interferon alone in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. Indian J Gastroenterol, v.25, n.2, Mar-Apr, p.71-3. 2006.

Barbaro, G., F. Zechini, *et al.* Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. J Hepatol, v.35, n.3, Sep, p.406-11. 2001.

Barcena Marugan, R. e S. Garcia Garzon. DNA-guided hepatitis B treatment, viral load is essential, but not sufficient. World J Gastroenterol, v.15, n.4, Jan 28, p.423-30. 2009.

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas hepatite viral crônica B. Secretaria De Vigilância Em Saúde. 2002.

_____. Avaliação Econômica em Saúde - Desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. 2008.

_____. Diretrizes Metodológicas. Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 2009a.

_____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Secretaria De Vigilância Em Saúde - Departamento De DST, Aids e Hepatites Virais: Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais: 128 p. 2009b.

_____. Protocolos Clínicos E Diretrizes Terapêuticas. Secretaria De Atenção À Saúde. Departamento De Atenção Especializada: 7 p. 2010.

Buti, M., M. Brosa, *et al.* Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol, v.51, n.4, Oct, p.640-6. 2009.

Castelo, A., M. G. Pessoa, *et al.* [Cost estimates of chronic hepatitis B virus for the Brazilian unified health system in 2005]. Rev Assoc Med Bras, v.53, n.6, Nov-Dec, p.486-91. 2007.

Chan, H. L., E. J. Heathcote, *et al.* Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. Ann Intern Med, v.147, n.11, Dec 4, p.745-54. 2007.

Chan, H. L., N. W. Leung, *et al.* A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. Ann Intern Med, v.142, n.4, Feb 15, p.240-50. 2005.

Chan, H. L., H. Wang, *et al.* Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial. Antivir Ther, v.12, n.3, p.345-53. 2007.

Chang, T. T., R. G. Gish, *et al.* A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.354, n.10, Mar 9, p.1001-10. 2006.

_____. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. Gastroenterology, v.129, n.4, Oct, p.1198-209. 2005.

Chen, C. J., H. I. Yang, *et al.* Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. Hepatology, v.49, n.5 Suppl, May, p.S72-84. 2009.

Chen, J. D., H. I. Yang, *et al.* Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. Gastroenterology, v.138, n.5, May, p.1747-54. 2010.

Costa, A. M., L. I. G, *et al.* Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B patients in Brazil. Braz J Infect Dis, v.12, n.5, Oct, p.368-73. 2008.

Dakin, H., C. Fidler, *et al.* Mixed treatment comparison meta-analysis evaluating the relative efficacy of nucleos(t)ides for treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. Value Health, v.13, n.8, Dec, p.934-45. 2010.

Dan, A. A., J. B. Kallman, *et al.* Impact of chronic liver disease and cirrhosis on health utilities using SF-6D and the health utility index. Liver Transpl, v.14, n.3, Mar, p.321-6. 2008.

Dan, Y. Y., M. O. Aung, *et al.* The economics of treating chronic hepatitis B in Asia. Hepatol Int, v.2, n.3, Sep, p.284-95. 2008.

De Clercq, E. Clinical potential of the acyclic nucleoside phosphonates cidofovir, adefovir, and tenofovir in treatment of DNA virus and retrovirus infections. Clin Microbiol Rev, v.16, n.4, Oct, p.569-96. 2003.

Economou, M., S. Manolakopoulos, *et al.* Interferon-alpha plus lamivudine vs lamivudine reduces breakthroughs, but does not affect sustained response in HBeAg negative chronic hepatitis B. World J Gastroenterol, v.11, n.37, Oct 7, p.5882-7. 2005.

Elgouhari, H. M., T. I. Abu-Rajab Tamimi, *et al.* Hepatitis B virus infection: understanding its epidemiology, course, and diagnosis. Cleve Clin J Med, v.75, n.12, Dec, p.881-9. 2008.

Estatística, I. B. D. G. E. Tábuas Completas de Mortalidade. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2009/default.shtm>>, v.Acesso em 24/09/2011. 2009.

Ferraz, M. B., P. C. De Soarez, *et al.* [Diagnosis and therapeutical management offered to rheumatoid arthritis patients in Brazil--rheumatologists' answers from an assessment questionnaire]. Acta Reumatol Port, v.34, n.1, Jan-Mar, p.44-51. 2009.

Ferreira, C. e T. Silveira. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev bras epidemiol, v.7, n.4, Dec. 2004. 2004.

Ferreira, M. S. [Diagnosis and treatment of hepatitis B]. Rev Soc Bras Med Trop, v.33, n.4, Jul-Aug, p.389-400. 2000.

Ferreira, M. S. e A. S. Borges. [Advances in the treatment of hepatitis B]. Rev Soc Bras Med Trop, v.40, n.4, Jul-Aug, p.451-62. 2007.

Fonseca, J. C. [Natural history of chronic hepatitis B]. Rev Soc Bras Med Trop, v.40, n.6, Nov-Dec, p.672-7. 2007.

Gish, R. G. e S. L. Cooper. Hepatitis B in the Greater San Francisco Bay Area: an integrated programme to respond to a diverse local epidemic. J Viral Hepat, v.18, n.4, Apr, p.e40-51. 2011.

Gish, R. G., A. S. Lok, *et al.* Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology, v.133, n.5, Nov, p.1437-44. 2007.

Hadziyannis, S. J., N. C. Tassopoulos, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.348, n.9, Feb 27, p.800-7. 2003.

Hou, J., Y. K. Yin, *et al.* Telbivudine versus lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B: Results at 1 year of a randomized, double-blind trial. Hepatology, v.47, n.2, Feb, p.447-54. 2008.

Hunink, M. e P. Glasziou. Decision making in health and medicine: integrating the evidence and values. London: Cambridge University Press. 2001.

Iloeje, U. H., H. I. Yang, *et al*. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. Gastroenterology, v.130, n.3, Mar, p.678-86. 2006.

Jadad, A. R., R. A. Moore, *et al*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, v.17, n.1, Feb, p.1-12. 1996.

Janssen, H. L., M. Van Zonneveld, *et al*. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet, v.365, n.9454, Jan 8-14, p.123-9. 2005.

Kanwal, F., I. M. Gralnek, *et al*. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. Ann Intern Med, v.142, n.10, May 17, p.821-31. 2005.

Kaymakoglu, S., D. Oguz, *et al*. Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative chronic hepatitis B. Antimicrob Agents Chemother, v.51, n.8, Aug, p.3020-2. 2007.

Keeffe, E. B., D. T. Dieterich, *et al*. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. Clin Gastroenterol Hepatol, v.6, n.12, Dec, p.1315-41; quiz 1286. 2008.

Kurashige, N., K. Ohkawa, *et al*. Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance. J Gastroenterol, v.44, n.8, p.864-70. 2009.

Lai, C. L., E. Gane, *et al*. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.357, n.25, Dec 20, p.2576-88. 2007.

Lai, C. L., N. Leung, *et al*. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology, v.129, n.2, Aug, p.528-36. 2005.

Lai, C. L., M. Rosmawati, *et al*. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. Gastroenterology, v.123, n.6, Dec, p.1831-8. 2002.

Lai, C. L., D. Shouval, *et al*. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.354, n.10, Mar 9, p.1011-20. 2006.

Lam, E. T., C. L. Lam, *et al.* Health-related quality of life of Southern Chinese with chronic hepatitis B infection. Health Qual Life Outcomes, v.7, p.52. 2009.

Lau, G. K., T. Piratvisuth, *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.352, n.26, Jun 30, p.2682-95. 2005.

Leung, N. Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. Liver Int, v.31 Suppl 1, Jan, p.85-9. 2011.

Leung, N., C. Y. Peng, *et al.* Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. Hepatology, v.49, n.1, Jan, p.72-9. 2009.

Levy, A. R., K. V. Kowdley, *et al.* The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. Value Health, v.11, n.3, May-Jun, p.527-38. 2008.

Liaw, Y. F., E. Gane, *et al.* 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology, v.136, n.2, Feb, p.486-95. 2009.

Lok, A. S. e B. J. McMahon. Chronic hepatitis B. Hepatology, v.45, n.2, Feb, p.507-39. 2007.

Lopes, A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica Revista da associação médica brasileira, v.46, n.3, July/Sept. 2000. 2000.

Lyra, A., L. Cavalcante, *et al.* Hepatite crônica B. Revista Brasileira de Medicina, v.67, n.1/2, p.39-48. 2010.

Manchikanti, L., R. M. Benyamin, *et al.* Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management: part 3: systematic reviews and meta-analyses of randomized trials. Pain Physician, v.12, n.1, Jan-Feb, p.35-72. 2009.

Marcellin, P., T. T. Chang, *et al.* Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.348, n.9, Feb 27, p.808-16. 2003.

Marcellin, P., E. J. Heathcote, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.359, n.23, Dec 4, p.2442-55. 2008.

Marcellin, P., G. K. Lau, *et al.* Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med, v.351, n.12, Sep 16, p.1206-17. 2004.

Mota, D. M. Avaliação Farmacoeconômica: instrumento de medida dos benefícios na atenção farmacêutica. Acta Farm Bonaerense, v.22, p.73-80. 2003.

Nguyen, M. H. e E. B. Keeffe. Chronic hepatitis B: early viral suppression and long-term outcomes of therapy with oral nucleos(t)ides. J Viral Hepat, v.16, n.3, Mar, p.149-55. 2009.

Nishida, T., H. Kobashi, *et al.* A prospective and comparative cohort study on efficacy and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol, v.23, n.5, May, p.794-803. 2008.

O'shea, R. Hepatitis B: Cleveland Clinic. 2009 (Liver disease related to hepatitis B remains an important public health concern and a major cause of morbidity and mortality. It also presents a common challenging problem for practicing physicians.)

Palumbo, E. Lamivudine for chronic hepatitis B: a brief review. Braz J Infect Dis, v.12, n.5, Oct, p.355-7. 2008.

Papadopoulos, V. P., D. N. Chrysagis, *et al.* Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a randomised study. Med Sci Monit, v.15, n.2, Feb, p.CR56-61. 2009.

Papatheodoridis, G. V. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogues. Liver Int, v.31 Suppl 1, Jan, p.95-103. 2011.

Peters, M. G., H. Hann Hw, *et al.* Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. Gastroenterology, v.126, n.1, Jan, p.91-101. 2004.

Piccolo, P., I. Lenci, *et al.* A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Antivir Ther, v.14, n.8, p.1165-74. 2009.

Rascati, K. L. Essentials of Pharmacoeconomics. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 250 p.

Reynaud, L., M. A. Carleo, *et al.* Tenofovir and its potential in the treatment of hepatitis B virus. Ther Clin Risk Manag, v.5, n.1, Feb, p.177-85. 2009.

Rychlik, R. Strategies in Pharmacoeconomics and Outcomes Research. London: The Haworth Press. 2002. 214 p.

Sato, R. e D. Zouain. Modelos de Markov aplicados a saúde. Einstein, v.8, n.3, p.376-9. 2010.

Scotto, G., E. Palumbo, *et al.* Efficacy and tolerability of lamivudine alone versus lamivudine plus alpha-interferon for treatment of chronic active hepatitis B in patients with a precore-mutant variant. Infez Med, v.14, n.3, Sep, p.145-51. 2006.

Secoli, S., K. Padilha, *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. Ciência & Saúde Coletiva, v.10, p.287-296. 2005.

Shim, J. H., D. J. Suh, *et al.* Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone. Hepatology, v.50, n.4, Oct, p.1064-71. 2009.

Sociedade Brasileira de Hepatologia. Consenso sobre condutas nas hepatites virais B e C 2005.

Souto, F. J., A. C. Piraja, *et al.* [Long-term use of lamivudine for treating chronic hepatitis B in the State of Mato Grosso]. Rev Soc Bras Med Trop, v.40, n.1, Jan-Feb, p.18-24. 2007.

Spackman, D. E. e D. L. Veenstra. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. Pharmacoeconomics, v.26, n.11, p.937-49. 2008.

Sung, J. J., J. Y. Lai, *et al.* Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B. J Hepatol, v.48, n.5, May, p.728-35. 2008.

Suzuki, F., J. Toyoda, *et al.* Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients. J Gastroenterol Hepatol, v.23, n.9, Sep, p.1320-6. 2008.

Tan, J., B. Degertekin, *et al.* Tenofovir monotherapy is effective in hepatitis B patients with antiviral treatment failure to adefovir in the absence of adefovir-resistant mutations. J Hepatol, v.48, n.3, Mar, p.391-8. 2008.

van Bommel, F., R. A. De Man, *et al.* Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. Hepatology, v.51, n.1, Jan, p.73-80. 2010.

van Bommel, F., T. Wunsche, *et al.* Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology, v.40, n.6, Dec, p.1421-5. 2004.

van Bommel, F., B. Zollner, *et al.* Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (VHB) infection and high DNA VHB level during adefovir therapy. Hepatology, v.44, n.2, Aug, p.318-25. 2006.

Vanagas, G., Z. Padaiga, *et al.* Cost-effectiveness and cost-utility of the treatment of chronic hepatitis B with peginterferon alfa-2a, interferon alfa, and lamivudine in Lithuania. Medicina (Kaunas), v.46, n.12, p.835-42. 2010.

Veenstra, D. L., D. E. Spackman, *et al.* Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther, v.27, n.12, Jun, p.1240-52. 2008.

Veenstra, D. L., S. D. Sullivan, *et al.* HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. Value Health, v.11, n.2, Mar-Apr, p.131-8. 2008.

Vergara, V., A. Muratore, *et al.* Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: surgical resection and long-term survival. Eur J Surg Oncol, v.26, n.8, Dec, p.770-2. 2000.

Walley, T., A. Haycox, *et al.* Pharmacoeconomics: Elsevier Science. 2004. 203 p.

Wu, B., T. Li, *et al.* Cost-effectiveness of nucleoside analog therapy for hepatitis B in China: a Markov analysis. Value Health, v.13, n.5, Aug, p.592-600. 2010.

Yalcin, K., H. Degertekin, *et al.* Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B. Clin Infect Dis, v.36, n.12, Jun 15, p.1516-22. 2003.

Yurdaydin, C., H. Bozkaya, *et al.* Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment of HBeAg(-) chronic hepatitis B. J Viral Hepat, v.12, n.3, May, p.262-8. 2005.

Zhao, H., F. Kurbanov, *et al.* Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. Clin Infect Dis, v.44, n.4, Feb 15, p.541-8. 2007.

Zheng, M. H., K. Q. Shi, *et al.* A 24-week, parallel-group, open-label, randomized clinical trial comparing the early antiviral efficacy of telbivudine and entecavir in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B virus infection in adult Chinese patients. Clin Ther, v.32, n.4, Apr, p.649-58. 2010.

ANEXOS

ANEXO 1

Tabela 3 Tabela utilizada para extração dos dados de segurança dos estudos

Autor, Ano	Estudo	Tratamento	Interrupções		Eventos adversos (n)	Eventos adversos sérios (n)	Mortes (n)	Resistência viral (n)	Avanço viral (n)
			Por falta de resposta (n)	Por eventos adversos (n)					

n = número de pacientes.

ANEXO 2

Tabela 1. Estudos excluídos após a leitura na íntegra

Autor	Ano	Título do estudo	Motivo da exclusão
Akarca	2004	Interferon-lamivudine combination is no better than lamivudine alone in anti-HBe-positive chronic hepatitis B.	Dose de lamivudina é de 150mg/dia
Akyildiz, M	2007	Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine for three months in patients with lamivudine resistant compensated chronic hepatitis B.	Menos de 3 meses de tratamento
Akyuz	2007	Lamivudine monotherapy and lamivudine plus interferon alpha combination therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B not responding to previous interferonalpha monotherapy	Realizado em pacientes não respondedores ao IFN
Chan, HL	2008	Treatment of patients with chronic hepatitis B who have failed previous antiviral treatment with pegylated interferon alpha2a	Não é controlado
Chang TT	2005	A Dose-Ranging Study of the Efficacy and Tolerability of Entecavir in Lamivudine-Refractory Chronic Hepatitis B Patients	Realizado em pacientes resistentes à lamivudina
Chang TT	2009	Results of up to 2 years of entecavir vs lamivudine therapy in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B.	Avalia dados de outro estudo clínico
Chang, TT	2010	Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.	Estudo de coorte
Colonno, RJ	2006	Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B.	Sem grupo controle
Cooksley	2008	Hepatitis B virus e antigen loss during adefovir dipivoxil therapy is associated with enhanced virus-specific CD4+ T-cell reactivity.	Menos de 10 pacientes em cada grupo
Day, CG	2007	Adefovir dipivoxil treatment of lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Sem grupo controle
del Poggio, P	2007	Low-dose tenofovir is more potent than adefovir and is effective in controlling VHB viremia in chronic HBeAg-negative hepatitis B.	Sem grupo controle

Flink	2007	Relapse after treatment with peginterferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine in HBeAg positive chronic hepatitis B.	Discute dados de outro estudo
Flink	2005	Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon alpha-2b therapy.	Interferon peguilado
Flink	2006	Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with VHB genotype.	Interferon peguilado
Gish, RG	2010	Loss of HbsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B.	Retrospectivo
Hadziyannis, SJ	2005	Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B.	Dados a partir de 48 semanas, quando os pacientes mudam de grupos
Hadziyannis, SJ	2006	Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years.	Apresenta desfechos após 5 anos de tratamento
Hézode, C	2007	Efficacy and safety of adefovir dipivoxil 20 mg daily in HBeAg-positive patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus and a suboptimal virological response to adefovir	Sem grupo controle
Izzedine, H	2004	Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies.	Compara duas doses do adefovir entre si
Jaboli	2003	Long-term alpha interferon and lamivudine combination therapy in non-responder patients with anti-HBe-positive chronic hepatitis B: results of an open, controlled trial.	Não é randomizado
Karabay	2005	Effectiveness of lamivudine and interferon-alpha combination therapy versus interferon-alpha monotherapy for the treatment of HbeAg-negative chronic hepatitis B patients: a randomized clinical trial.	Não traz os desfechos avaliados
Kim	2005	Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing lamivudine in patients with decompensated	Não é randomizado

		liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus	
Kim, do Y	2007	Efficacy of adefovir dipivoxil in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus genotype C infection.	Sem grupo controle
Kim, KM	2005	Adefovir dipivoxil alone or in combination with ongoing lamivudine in patients with decompensated liver disease and lamivudine-resistant hepatitis B virus.	Não é randomizado
Kobashi, H	2009	Efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naïve, chronic hepatitis B patients: phase II clinical study in Japan.	Compara duas diferentes doses de ETV entre si
Kundu	2000	Interferon-alpha in the treatment of acute prolonged hepatitis B virus infection.	Pacientes com hepatite B aguda
Kurashige, N	2009	Lamivudine-to-entecavir switching treatment in type B chronic hepatitis patients without evidence of lamivudine resistance.	Sem grupo controle
Kurashige, N	2009	Factors contributing to antiviral effect of adefovir dipivoxil therapy added to ongoing lamivudine treatment in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Sem grupo controle
Lai	2005	A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B	Resultados não são apresentados separadamente
Lampertico	2007	Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients.	Sem grupo controle
Lee, JM	2009	Rescue monotherapy in lamivudine-resistant hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: adefovir versus entecavir.	Estudo retrospectivo
Liaw	2000	Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group	Pacientes são re-randomizados
Liu, CJ	2006	Overlap lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B receiving adefovir for lamivudine-	Sem grupo controle

		resistant viral mutants.	
Luo, K	2008	Tailored regimen of interferon alpha for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a prospective controlled study.	Compara interferon em tempos diferentes de tratamento
Manolakopoulos	2008	Long-term therapy with adefovir dipivoxil in hepatitis B e antigen-negative patients developing resistance to lamivudine.	Não é randomizado
Marcellin	2008	Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.	Dados após 5 anos de tratamento
Mihm, U	2008	Virodynamic predictors of response to pegylated interferon and lamivudine combination treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B.	Interferon peguilado
Nam, SW	2008	Short-term overlap lamivudine treatment with adefovir dipivoxil in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Não é randomizado
Okushin	2008	Short-term intravenous interferon therapy for chronic hepatitis B	Utiliza interferon-beta
Perillo	2004	Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus.	Avalia pacientes resistentes à lamivudina
Peters	2004	Adefovir Dipivoxil Alone or in Combination With Lamivudine in Patients With Lamivudine-Resistant Chronic Hepatitis B	Avalia pacientes resistentes à lamivudina
Rapti, I	2007	Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B.	Realizado em pacientes resistentes à lamivudine
Ren, FY	2007	A one-year trial of entecavir treatment in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B.	2 pontos no Jadad
Rizzetto	2005	Extended lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B	Grupo controle são pacientes sem tratamento
Santantonio	2002	Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients: a controlled pilot study	Realizado em pacientes não respondedores ao IFN

Santantonio	2009	Adefovir dipivoxil resistance patterns in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.	Pacientes resistentes à lamivudina
Schalm	2000	Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial	Utiliza lamivudine durante 8 semanas depois muda para IFN
Schiff	2003	Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders	Em pacientes não-respondedores ao interferon
Schiff, E	2007	Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results.	Sem grupo controle
Scotto	2006	Efficacy and tolerability of lamivudine alone versus lamivudine plus alpha-interferon for treatment of chronic active hepatitis B in patients with a precore-mutant variant	Em pacientes não-respondedores ao interferon
Sherman	2006	Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B.	ETV é utilizado na dose de 1,0mg por dia
Sherman	2008	Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks.	ETV é utilizado na dose de 1,0mg por dia
Shim, JH	2009	Efficacy of entecavir in patients with chronic hepatitis B resistant to both lamivudine and adefovir or to lamivudine alone.	Sem grupo controle
Shouval	2009	Relapse of hepatitis B in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients who discontinued successful entecavir treatment: the case for continuous antiviral therapy.	Avalia somente os pacientes que respondem à terapia
Suzuki, F	2009	Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: randomized controlled trial in Japanese patients.	Compara duas diferentes doses de ETV entre si
ter Borg	2006	Patterns of viral decline during PEG-interferon alpha-2b therapy in HBeAg-positive chronic hepatitis B: relation to treatment response.	Interferon peguilado
Terrault	2000	Combined interferon and lamivudine therapy: is this the treatment of choice for patients with chronic	Comenta outro estudo

		hepatitis B virus infection?	
Van Bömmel	2004	Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection	Não é randomizado
van Bömmel F	2006	Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (VHB) infection and high DNA VHB level during adefovir therapy.	Sem grupo controle
Van Zonneveld	2006	Peg-interferon improves liver histology in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B: no additional benefit of combination with lamivudine	Não traz os desfechos de interesse
van Zonneveld	2005	The safety of pegylated interferon alpha-2b in the treatment of chronic hepatitis B: predictive factors for dose reduction and treatment discontinuation.	Interferon peguilado
Wu	2010	Efficacy of entecavir in chronic hepatitis B patients with mildly elevated alanine aminotransferase and biopsy-proven histological damage	Retrospectivo
Yao	2010	Virological, serological and biochemical outcomes through 3 years of entecavir treatment in nucleoside-naïve Chinese chronic hepatitis B patients	Continuação de estudo clínico, mas sem grupo controle
Yao	2009	A 7-year study of lamivudine therapy for hepatitis B virus e antigen-positive chronic hepatitis B patients in China.	Após 12 semanas ambos grupos usam somente lamivudina
Yao	2002	An extended two-year trial of lamivudine in Chinese patients with chronic hepatitis B	Não é randomizado
Yeh	2000	Olone modulates the therapeutic effect of interferon to eliminate preferentially the hepatitis B virus precore stop mutant.	Pacientes iniciam com placebo e continuam com interferon
Yilmaz	2007	Long-term conventional interferon alpha in combination with lamivudine for chronic hepatitis B: data from Turkey.	Sem grupo controle
You	2006	Efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in treatment of chronic viral hepatitis B: a randomized controlled study.	Grupo controle é a timosina
Yu	2010	The Study of Efficacy of Lamivudine in Patients with	Pacientes incluídos têm

		Severe Acute Hepatitis B	hepatite B aguda
Zeng, M	2006	A double-blind randomized trial of adefovir dipivoxil in Chinese subjects with HBeAg-positive chronic hepatitis B.	Pacientes mudam o tratamento a cada 12 semanas
Zheng, Y	2009	Efficacy of consensus interferon in treatment of HbeAg-positive chronic hepatitis B: a multicentre, randomized controlled trial.	Compara interferon alfa ao consensus interferon

Tabela 2. Estudos das utilidades excluídos após a leitura na íntegra

Autor	Ano	Título do estudo	Motivo da exclusão
Custer	2010	The cost-effectiveness of pathogen reduction technology as assessed using a multiple risk reduction model.	Não é relativo à hepatite B
Anonychuk	2008	Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies.	Avalia hepatite A
Bauch	2007	Cost-utility of universal hepatitis A vaccination in Canada.	Avalia hepatite A
Lippert	2005	Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment.	Avalia hemofilia
Sahni	2004	Hepatitis B immunization: cost calculation in a community-based study in India	Avalia a vacina da hepatite B
Szucs	2000	The economic burden of hepatitis B in Germany	Avalia a vacina da hepatite B
Owens	1997	Physicians' assessments of the utility of health states associated with human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis B virus (VHB) infection.	Pacientes coinfectados com HIV

ANEXO 3

Tabela 1 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Autor, Ano	Estudo	Comparaç ão	Questã o 1	Questã o 2	Questã o 3	Questã o 4	Questã o 5	Pontos
Chang, 2006	A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B.	ETV x LAM	Sim	não está claro	Sim	não está claro	Sim	3
Gish, 2007	Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B.	ETV x LAM	Sim	não está claro	Sim	não está claro	Sim	3
Lai, 2006	Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B.	ETV x LAM	Sim	não está claro	Sim	não está claro	Sim	3
Lai, 2002	Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection.	ETV x LAM	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Leung, 2009	Early Hepatitis B Virus DNA Reduction in Hepatitis B e Antigen–Positive Patients with Chronic Hepatitis B: A Randomized International Study of Entecavir Versus Adefovir	ETV x ADF	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Zheng, 2010	A 24-Week, Parallel-Group, Open-Label, Randomized Clinical Trial Comparing the Early Antiviral Efficacy of Telbivudine and Entecavir in the Treatment of Hepatitis B e igen–Positive Chronic Hepatitis B Virus Infection in Adult Chinese Patients	ETV x TEL	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Marcellin, 2008	Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. (Study 102)	TDF x ADF	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Marcellin, 2008	Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. (Study 103)	TDF x ADF	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Liaw, 2009	2-Year GLOBE Trial Results: Telbivudine Is Superior to Lamivudine in Patients With Chronic Hepatitis B	TEL x LAM	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5

Lai, 2007	Telbivudine versus Lamivudine in Patients	TEL x LAM	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Hou, 2008	Telbivudine Versus Lamivudine in Chinese Patients	TEL x LAM	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Sim	4
Chan, 2007	Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial.	TEL x ADF	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Hadziyannis, 2003	Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	ADF x placebo	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Marcellin, 2003	Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B	ADF x placebo	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Sim	4
Sung, 2008	Lamivudine compared with lamivudine and adefovir dipivoxil for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B.	LAM x LAM + ADF	Sim	Não está claro	Sim	Não está claro	Sim	3
Piccolo, 2009	A randomized controlled trial of pegylated interferon-alpha2a plus adefovir dipivoxil for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B.	PEGIFNa + ADF x	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Ayaz, 2006	Comparison of lamivudine and alpha-interferon combination with alpha-interferon alone in the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B	IFN + LAM x IFN	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Barbaro, 2001	Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial	IFN + LAM x LAM	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Chan, 2007	Two-year lamivudine treatment for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B: a double-blind, placebo-controlled trial.	LAM x placebo	Sim	Sim	Sim	Não está claro	Sim	4

Yalcin, 2003	Comparison of 12-month courses of interferon-alpha-2b-lamivudine combination therapy and interferon-alpha-2b monotherapy among patients with untreated chronic hepatitis B	IFN + LAM x IFN	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Chan, 2005	A Randomized, Controlled Trial of Combination Therapy for Chronic Hepatitis B: Comparing Pegylated Interferon- 2b and Lamivudine with Lamivudine Alone	PEGIFN + LAM x LAM	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Economou, 2005	Interferon- α plus lamivudine vs lamivudine reduces breakthroughs, but does not affect sustained response in HBeAg negative chronic hepatitis B	IFN + LAM x LAM	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Zhao, 2007	Genotype B and Younger Patient Age Associated with Better Response to Low-Dose Therapy: A Trial with Pegylated/Nonpegylated Interferon-a-2b for Hepatitis B e Antigen-Positive Patients with Chronic Hepatitis B in China	PEGIFN x IFN	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Janssen, 2005	Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial	PEGIFN x PEGIFN + LAM	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	5
Lau, 2005	Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B	PEGIFN x LAM x PEGIFN + LAM	Sim	Sim	Não está claro	Não está claro	Sim	3
Kaymakoglu, 2007	Pegylated interferon Alfa-2b monotherapy and pegylated interferon Alfa-2b plus lamivudine combination therapy for patients with hepatitis B virus E antigen-negative	PEGIFN x PEGIFN + LAM	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3
Marcellin, 2004	Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B	PEGIFN x PEGIFN + LAM x LAM	Sim	Sim	Não está claro	Não está claro	Sim	3
Papadopoulos, 2009	Peginterferon alfa-2b as monotherapy or in combination with lamivudine in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: a	PEGIFN x PEGIFN +	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3

	randomised study.	LAM						
Yurdaydin, 2005	Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment for HBeAg (-) chronic hepatitis B	LAM x LAM + IFN	Sim	Sim	Não	Não	Sim	3

Questão 1 = O estudo foi descrito como randomizado? Questão 2 = O método de randomização é adequado? Questão 3 = O estudo foi descrito como duplo-cego? Questão 4 = O método de mascaramento foi usado adequadamente? Questão 5 = Foram descritas as perdas e desistências?

ANEXO 4